New Science

ФРЭНК РАЙАН

ТАИНСТВЕННЫЙ ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА

Annotation

В человеческом организме 100 триллионов клеток, и в каждой из них скрыт крошечный генетический кластер, выполняющий сложнейшую работу. Фрэнк Райан, врач и эволюционный биолог, описывает сложные механизмы генома, работающего как целостная система, а не просто как набор генов, кодирующих белки — первокирпичики жизни. Вдобавок в геноме существуют тонкие «переключатели», регулирующие и контролирующие участки нашей ДНК; определенную роль играет и взаимодействие ретровирусов и бактерий.

Эта революционная книга рассказывает об открывающейся перед нами новой эпохе, когда нам удастся не только вылечить, но и искоренить многие болезни.

- Фрэнк Райан
  -
  - Введение
  - 1. Кто бы мог подумать?
  - 2. ДНК оказывается кодом
  - 3. История на картинке
  - 4. Парочка неудачников
  - 5. Тайна жизни
  - 6. Родственная молекула
  - 7. Следующий логический шаг
  - 8. Первые наброски человеческого генома
  - 9. Как изменяется наследственность
  - 10. Преимущества совместной жизни
  - 11. Вирусы среди нас
  - 12. Эволюция на геномном уровне
  - 13. Рычаги управления
  - 14. История, хранящаяся в ДНК
  - 15. Наши более далекие предки
  - 16. Великие доисторические дебри
  - 17. Родственники человека
  - 18. Судьба неандертальцев
  - 19. То, что делает нас уникальными
  - 20. Пятый элемент

- Список литературы
- Благодарности

Фрэнк Райан
Таинственный геном человека

Освальду Т. Эвери

Наверное, я стал ученым потому, что в детстве был очень любопытным. Я помню, как в 10, 11, 12 лет постоянно задавался вопросами: «Почему это происходит? Почему я наблюдаю то или иное явление? Я хочу его понять».

Лайнус Полинг

Frank Ryan
The Misterious World of the Human Genome

© FPR-Books, Ltd., 2015
© Перевод на русский язык, издание на русском языке, ООО Издательство «Питер», 2017
© Серия «New Science», 2017

Введение

Для того чтобы превратить мертвую материю в живую, не требовалось никакого акта творения или жизненной искры. И та и другая состоят из одних и тех же атомов, и разница заключается лишь в их архитектуре.

Джейкоб Броновски. The Identity of Man

Броновски начинает свою знаменитую книгу «Восхождение человечества» такими словами: «Человек — уникальное творение природы. Он активно меняет мир вокруг себя, наблюдая за повадками животных и умело пользуясь полученными знаниями. Современные люди заняли особое положение среди живых существ, потому что сумели обустроиться на всех континентах, адаптироваться к любым условиям».[1] Но почему люди не только населяют наш мир, но и активно изменяют его? От гепарда или от морского конька нас отличает генетическая наследственность — совокупность ДНК, в которой закодировано наше существование. Эту совокупность мы называем геномом или, в данном случае, *человеческим геномом*.

Наш геном — это то, что определяет нас на глубинном уровне. Он присутствует в каждой из примерно 100 000 миллиардов клеток, составляющих человеческий организм и специфичный для каждого отдельного человека. Но на этом все не заканчивается. Мириады мельчайших различий, свойственные нашему геному, представляют собой самую нашу суть в генетическом и наследственном смысле. Мы передаем их своим потомкам, делая через них вклад в совокупное эволюционное наследие нашего вида. Понять геном — значит по-настоящему познать, что такое быть человеком. В мире нет двух людей с абсолютно одинаковым геномом. Даже однояйцовые близнецы, получившие при зачатии один и тот же геном, рождаются с небольшими генетическими различиями. Эти различия могут возникать в тех частях генома, которые не отвечают за кодирование элементов, называемых *генами*.

Кажется странным, что наш геном — это нечто большее, чем просто совокупность генов. Но давайте пока не будем вдаваться в подробности и сосредоточимся на более общей теме. Каким образом из относительно

простого химического кода создается человек — сложное живое существо? Как человеческий геном развивался в ходе эволюции? Как он работает? Стоит задаться этими вопросами, и мы сталкиваемся с множеством загадок.

Для того чтобы получить ответы, нам нужно исследовать базовую структуру генома, его операционные системы, механизмы экспрессии и контроля. Некоторые читатели могут скептически отнестись к этому предложению. Разве не означает это погружение в невероятно загадочный мир, слишком сложный для неподготовленного человека? На самом деле именно на такого читателя и рассчитана эта книга. Как вы увидите, базовые понятия легки для восприятия, нужно лишь разделить наше путешествие на несколько простых логических этапов. Путь пройдет через череду блестящих открытий в истории человечества и уведет нас в далекое прошлое, к нашим предкам и их познанию Земли в древние времена.

По ходу путешествия у нас будут возникать новые вопросы, в том числе достаточно важные. Каким образом эта удивительная субстанция, которую мы называем человеческим геномом, обеспечивает воспроизведение людьми себе подобных, то есть оплодотворение материнской яйцеклетки спермой отца? Как геном контролирует невероятный процесс развития эмбриона в матке? Вернувшись на секунду к общим вопросам, отметим, что важным элементом генома и его сутью является *память* — например, память о целостности генетического наследия каждого человека. Но как именно она сохраняется? Мы уже знаем, что волшебное вещество под названием ДНК играет роль кода. Каким образом код может воспроизводить сложнейшие инструкции по созданию клеток, тканей и органов, а затем объединять их в единое целое, которое мы называем организмом человека? Но даже ответив на эти вопросы, мы едва прикоснемся к загадкам человеческого генома. Каким образом эта чудесная структура получает программу, дающую ребенку способности к развитию речи, к обучению и письму? За счет чего новорожденный младенец превращается во взрослого человека, который, становясь отцом или матерью, снова запускает этот цикл?

Магия генома состоит в том, что все эти процессы могут быть записаны в крошечном кластере химических веществ, включая главную молекулу — *дезоксирибонуклеиновую кислоту*, или *ДНК*. Этим химическим кодом записаны генетические инструкции по созданию человека. В него встроены свобода мысли и изобретательность, благодаря которым в мире существуют художники, математики и ученые. Он составляет основу нашей внутренней индивидуальности, того, что мы называем своим «я». Один и тот же код, отвечающий за это «я», подарил человечеству гении Моцарта,

Пикассо, Ньютона и Эйнштейна. Неудивительно, что мы с благоговением смотрим на вместилище такого чуда и мечтаем раскрыть тайну, скрывающую саму основу бытия.

Мы лишь недавно сумели достаточно полно и глубоко разобраться в человеческом геноме, чтобы понять его удивительную историю, — например, что он представляет собой нечто большее, чем просто ДНК. Эту историю я и постарался передать в данной книге.

Несколько лет назад я читал лекцию на подобную тему в лондонском Кингс-колледже. Председатель собрания спросил меня, не собираюсь ли я когда-нибудь написать об этом книгу. Когда я ответил утвердительно, он попросил использовать в книге такой язык, который сможет понять любой неподготовленный человек.

— Насколько доступной должна быть эта книга? — спросил я.

— Ну, представьте, что я — ваш читатель и вообще ничего не знаю.

Именно это я вам и обещаю. В этой книге не будет сложного научного языка, математических или химических формул, заумных терминов или десятков иллюстраций. Я начну с базовых принципов, исходя из установки, что мои читатели почти ничего не знают о биологии или генетике. Даже те, кто не имеет отношения к биологии, могут помнить, сколько сюрпризов преподнесла миру первая расшифровка человеческого генома, результаты которой были опубликованы в 2001 году. Сделанные с тех пор открытия подтвердили, что значительная часть человеческого генома (его эволюция, структура и механизмы работы) отличается от наших ранних представлений. Эти неожиданные факты не умаляют важности знаний, накопленных ранее, но, как и любые научные открытия, лишь обогащают их. Благодаря этим новым знаниям человечество вступило в золотой век генетического и геномного просвещения, охватывающего множество сфер нашей деятельности — от медицины до ранней истории человечества. Я считаю, что наше общество должно понимать важность этого открытия для будущего.

1. Кто бы мог подумать?

Большой, важный и часто обсуждаемый вопрос состоит вот в чем: как физика и химия должны анализировать пространственно-временные явления, происходящие в пределах живого организма?

Эрвин Шрёдингер

В апреле 1927 года молодой француз по имени Рене Жюль Дюбо приехал в Рокфеллеровский институт медицинских исследований в Нью-Йорке, чтобы выполнить, казалось бы, совершенно безнадежную задачу. Этот высокий мужчина в очках, недавний выпускник Ратгерского университета и обладатель докторской степени по микробиологии почв, имел необычный философский подход к науке. Ознакомившись с работами видного русского микробиолога Сергея Виноградского, он пришел к выводу, что исследовать бактерии в пробирках и на лабораторных культурах нет никакого смысла. Дюбо верил: для того, чтобы понять бактерии, нужно наблюдать за ними там, где они живут и взаимодействуют друг с другом и с жизнью в целом — в природе.

После окончания университета Дюбо не сумел найти работу. Он подал в научно-исследовательский совет заявку на получение гранта, но ее отклонили, потому что ученый не был американцем. Однако на полях письма с отказом кто-то сделал приписку от руки (позже Дюбо вспоминал, что почерк был женским, — вероятно, запись была сделана доброй секретаршей какого-то официального лица): «Почему бы вам не обратиться за помощью и советом к своему знаменитому соотечественнику, доктору Алексису Каррелю из Рокфеллеровского института?» Дюбо последовал этой рекомендации, и в апреле 1927 года прибыл по указанному адресу на Йорк-авеню на берегу Ист-Ривер.

До этого Дюбо ничего не слышал ни о Карреле, ни о Рокфеллеровском институте медицинских исследований и был заинтригован, узнав, что Каррель работает сосудистым хирургом. Дюбо не обладал никакими академическими познаниями в медицине, а Каррель понятия не имел о микробах, живущих в почве. Результат их беседы был предсказуем: Каррель ничем не смог помочь молодому ученому. Разговор закончился в середине дня, и Дюбо решил пообедать в столовой института, которая

привлекла голодного француза запахом свежеиспеченного хлеба.

В какой-то момент к Дюбо подсел невысокий, хрупкого сложения джентльмен с круглой лысой головой. Незнакомец, говорящий с канадским акцентом, вежливо обратился к нашему герою. Этого человека звали Освальд Теодор Эвери. Позже Дюбо признавался, что знал о нем так же мало, как и о Карреле, однако профессор Эвери (или Фесс, как звали его близкие) на тот момент был светилом медицинской микробиологии. Эта встреча имела историческую значимость как для биологии, так и для медицины.

Эвери сделал Дюбо своим научным ассистентом, и, работая на этом посту, Дюбо открыл первые антибиотики на основе культуры почвенных бактерий. Параллельно с этим Эвери и его небольшая команда, работавшая над тем, что он называл «маленькой кухонной химией», занимались еще одной задачей, решив которую они надеялись получить ключ к тайне наследственности. Почему общество почти ничего не знает об этом блестящем ученом? Для того чтобы объяснить подобную аномалию, нам нужно переместиться в прошлое и поговорить о самом Эвери и о проблемах, с которыми он сталкивался три четверти века назад.

****

В 1927 году, когда Дюбо познакомился с Эвери, ученые еще плохо понимали принципы наследования. Термин «ген» был введен в употребление за два десятилетия до этого датским генетиком Вильгельмом Иогансеном. Интересно, что сам Иогансен придерживался туманной концепции наследования, называемой «пангеном», которая была предложена еще Чарльзом Дарвином. Иогансен модифицировал ее с учетом открытий, сделанных в XIX веке Грегором Менделем.

Возможно, читателям известна история Менделя — настоятеля августинского монастыря в Брно в Моравии (сегодня это часть Чехии). Мендель выглядел как монах Тук, любил сигары и проводил блестящие научные исследования, скрещивая горох на монастырском огороде. Эти опыты позволили ему сформулировать основы современных законов наследования. Оказалось, что некоторые характеристики родительского поколения гороха предсказуемым образом передавались потомкам. Среди этих характеристик были высота растения, наличие или отсутствие желтого и зеленого оттенков в цветках или пазухах листа, а также сморщенная или гладкая поверхность горошин. Мендель обнаружил, что за

наследственность отвечают первичные половые клетки растений (впоследствии этот вывод будет экстраполирован на все живые организмы), которые представляют собой дискретные пакеты информации, кодирующие определенные физические характеристики, или черты. Иогансен вывел термин «ген» из предложенного Менделем образа пакета наследственной информации. Примерно в то же время британский ученый Уильям Бэтсон образовал от слова «ген» название дисциплины, занимающейся природой и процессами наследования, — *генетика*.

Если открыть в Интернете современный толковый словарь, можно найти такое определение гена: «Базовая физическая единица наследования; линейная последовательность нуклеотидов, представляющая собой сегмент ДНК и содержащая закодированные инструкции для синтеза РНК, которая после преобразования в белок приводит к экспрессии наследственных свойств».[2] Но Мендель совсем не так представлял гены, а о ДНК и вовсе не подозревал. Его исследования были опубликованы в непопулярных изданиях, забыты на 40 лет, а затем заново открыты и переосмыслены. Однако в свое время представление Менделя о генах как о дискретных элементах наследственности помогло раскрыть важную медицинскую тайну: как некоторые заболевания проявляются через наследственные искажения.

Сегодня мы знаем, что гены — это базовые составные элементы наследственности. Они сродни атомам, частицам вещества, из которых состоит весь физический мир. В первые десятилетия XX века никто не представлял, из чего сделаны гены или как они работают, но некоторые ученые пытались исследовать их через физическую экспрессию, например, при формировании эмбрионов или в ходе наследственных заболеваний. Генетик Томас Хант Морган, работавший в лаборатории в Чикаго, использовал в качестве экспериментальной модели для своего новаторского исследования плодовых мушек. Его сотрудники обнаружили, что гены расположены в хромосомах — структурах, находящихся в ядрах половых клеток насекомых. Генетик-ботаник Барбара Макклинток подтвердила, что это верно и для растений. Она разработала технологии, позволившие биологам увидеть хромосомы в клетках кукурузы. Это привело к невероятному открытию: оказывается, во время формирования мужских и женских половых клеток совпадающие, или гомологичные, хромосомы обоих родителей располагаются друг напротив друга, а затем обмениваются одинаковыми частями. Так потомок наследует смешанные признаки отца и матери. Это интересное генетическое явление (называемое гомологичной половой рекомбинацией) объясняет, почему дети одних

родителей отличаются друг от друга.

К началу 1930-х годов биологи и медики-исследователи уже понимали, что гены представляют собой физические объекты — химические информационные блоки, нанизанные на хромосомы, как бусины на леску. Если использовать другое сравнение, то геном можно назвать библиотекой химической информации, в которой хромосомы играют роль книг. В этом случае дискретные единицы, называемые генами, — это отдельные слова на книжных страницах. Библиотеки хранятся в ядрах половых клеток, то есть в яйцеклетках и сперматозоидах. Человеческая библиотека насчитывает по 46 книг в каждой клетке. Яйцеклетка и сперматозоид содержат по 23 хромосомы, и при зачатии ребенка два набора хромосом сливаются в оплодотворенной яйцеклетке. Но ответ на одну загадку наследования лишь открыл ящик Пандоры, полный новых генетических тайн, которые в изобилии встречаются среди живых организмов нашей плодородной планеты.

Например, неужели все формы жизни — от червей до орлов, от протистов, копошащихся в иле водоемов, до человечества — имеют в своих хромосомах одинаковые гены?

Микроскопические одноклеточные существа (бактерии, археи и другие) не хранят наследственную информацию в ядре. Такие живые организмы называют *прокариотами*, то есть *доядерными*. У всех остальных форм жизни, называемых *эукариотами*, наследственная информация содержится в ядрах клеток. Исследования плодовых мушек и растений, а также медицинские опыты показывают, что для всех эукариотов характерны общие глубинные черты. Но можно ли применить те же генетические понятия (начиная с гена) к прокариотам, которые размножаются вегетативно почкованием и не образуют половых клеток? На заре бактериологии велись споры, можно ли вообще считать бактерии формами жизни. А вирусы, которые зачастую гораздо мельче бактерий, и вовсе были очень слабо изучены.

С течением времени многие ученые пришли к выводу, что бактерии являются живыми организмами, и начали классифицировать их в соответствии с биноминальной линнеевской системой. Так, возбудитель туберкулеза был назван *Mycobacterium tuberculosis,* а вызывающий нагноение коккоподобный микроб — *Staphylococcus aureus*. Будучи крайним консерватором, Освальд Эвери не торопился примкнуть ни к одному из лагерей, воздерживался от использования биноминальной системы и по-прежнему использовал выражение «туберкулезная бактерия». Интересно, что Дюбо, который знал Эвери лучше других коллег, наблюдал

у него такую же консервативность в подходе к лабораторным исследованиям. Наука должна с пуританской строгостью придерживаться только фактов, которые можно вывести логически и однозначно подтвердить лабораторным путем.

В 1882 году немецкий врач Роберт Кох открыл, что возбудителем смертельно опасной на то время болезни — туберкулеза — является *Mycobacterium tuberculosis*. Кох составил логическое правило, чтобы выявлять болезнетворность того или иного микроорганизма. Это правило называется постулатами Коха. После идентификации возбудитель заболевания исследовали под микроскопом и должным образом классифицировали. Если клетки микроорганизма были круглыми, его называли кокком, если продолговатыми — палочкой, а если спиралевидными — спирохетой. Бактериологи методично исследовали культурную среду, в которой тот или иной организм растет лучше всего: чистый агар или агар с добавлением бычьей крови либо что-то еще. Они также изучали внешний вид бактериальных колоний на культуральных планшетах: их цвет, размер, хаотичность или упорядоченность границ, выпуклость или уплощенность, гранулированность и различные геометрические формы, которые принимала та или иная колония. Научная база учебников по бактериологии расширялась за счет точных исследований и наблюдений. По мере роста знаний в борьбе против инфекций применялись все новые и новые открытия.

Среди полезной информации, которую бактериологи получили о болезнетворных (патогенных) бактериях, был и такой факт: течение болезни и, соответственно, поведение возбудителя в отношении носителя заболевания можно изменить с помощью определенных мер (например, используя определенную последовательность культур в лаборатории или заражая подопытных животных бактериями разных поколений). Такие манипуляции позволяли усилить или ослабить болезнь, делая микроб более или менее вирулентным. Бактериологи искали способы использования этих знаний в медицине. Так, во Франции Луи Пастер применил принцип ослабления возбудителей и разработал первую эффективную вакцину от бешенства, считавшегося смертельным заболеванием.

В результате этих исследований ученые также заметили, что после усиления или ослабления вирулентности микроба перемены в его поведении передавались будущим поколениям. Но может ли это происходить за счет каких-либо изменений наследственности?

Бактериологи объясняли это явление *адаптацией*. Данный термин как раз начал входить в моду у эволюционных биологов и обозначал

эволюционные изменения в живых организмах, возникающие с течением времени в связи с приспособлением к среде. Тогда ученые еще не предполагали, что наследственность бактерий может определяться генами, поэтому пытались связывать ее с физическим строением самих микроорганизмов и их колоний, с внутренними химическими процессами или даже с их поведением в отношении носителей. Это были измеримые характеристики, бактериальный эквивалент того, что эволюционные биологи называют *фенотипом* (совокупность физических свойств организма в отличие от генотипа, то есть комплекса генетических характеристик).

Бактериологи также установили, что одни и те же бактерии могут существовать в нескольких подтипах, различие между которыми зачастую определяется антителами. Такие подтипы называют серотипами. В 1921 году британский бактериолог Дж. А. Аркрайт заметил, что колонии вирулентного типа возбудителя дизентерии *Shigella*, выращенные на покрытых слизью культуральных планшетах, имели гладкую поверхность и выпуклую полусферическую форму, в то время как колонии ослабленных и невирулентных бактерий того же вида имели изломанные границы и шероховатую поверхность и были гораздо более плоскими. Для описания характеристик таких колоний он ввел термины «гладкий» и «шероховатый» (или S и R — от английских слов smooth и rough). Аркрайт отметил, что R-формы возникают в культурах, выращенных в искусственной среде, а не в колониях бактерий, взятых из тканей зараженного человека. Он пришел к выводу, что своими глазами наблюдает дарвиновский процесс эволюции.

Вот как Аркрайт писал об этом: «Инфицированный человеческий организм можно считать средой, задающей патогенным бактериям такую форму, в которой они обычно встречаются нам».

Вскоре исследователи из других стран подтвердили, что утрата вирулентности некоторыми патогенными бактериями сопровождалась такими же изменениями во внешнем виде колоний. В 1923 году Фредерик Гриффит, эпидемиолог, работавший в Министерстве здравоохранения в Лондоне, сообщил, что пневмококки (возбудители эпидемической пневмонии и менингита, которые особенно интересовали Освальда Эвери в Рокфеллеровской лаборатории) формируют аналогичные S- и R-формы на культуральных планшетах. Гриффит был известен как добросовестный ученый, и Эвери был заинтригован.

Эксперименты Гриффита имели и другие результаты, которые поразили и даже шокировали Эвери.

Однажды Гриффит ввел лабораторным мышам невирулентные

пневмококки R-типа, относящиеся к штамму, известному как тип I. К инъекции он должен был добавить так называемый адъювант — вещество, которое стимулирует иммунный ответ на пневмококки R-типа. Самым распространенным адъювантом в данном случае была слизь из желудка подопытного животного. Но по какой-то неясной причине Гриффит заменил адъювант взвесью из S-пневмококков, полученных из штамма типа II, которые были специально убиты тепловым воздействием. Лабораторные мыши погибли от острой инфекции, и Гриффит рассчитывал найти в их крови большое количество размножающихся R-бактерий типа I, которые он и ввел в начале эксперимента. Каково же было его удивление, когда вместо этого он обнаружил S-бактерии типа II! Каким образом добавление мертвых бактерий в инъекцию могло изменить серотип живых с R-типа I на крайне вирулентный S-тип II?

Исследователи, включая Эвери, уже доказали, что разница между типами S и R определялась различиями в составе полисахаридных капсул, в которые были заключены клетки бактерий. Опыт Гриффита показал, что тестовые бактерии, изначально представлявшие собой пневмококки R-типа, изменили свои полисахаридные оболочки внутри зараженных организмов и привели их в соответствие вирулентному штамму. Но они не могли просто сбросить одну оболочку и надеть другую. Состав оболочки определяется наследственностью бактерии — это наследуемая характеристика. Культуры бактерий типа S, полученных из тел мертвых мышей, продолжали размножаться. Этому могло быть только одно объяснение: добавление мертвых S-бактерий к живым R-бактериям вызвало у последних мутацию и буквально трансформировало их в S-бактерии типа II.

По словам Дюбо, «[в то время] Гриффит считал естественным, что любые изменения должны оставаться в пределах вида. Он не подозревал, что тип пневмококка можно изменить, — это было сродни превращению из одного вида в другой. Ничего подобного ранее не наблюдалось».

* * *

Неудивительно, что Эвери потрясли открытия Гриффита. Как и Роберт Кох до него, Эвери считал, что наследственность бактериальных штаммов остается неизменной. Само понятие мутации, то есть изменения наследственности под влиянием действий экспериментатора, в то время было весьма противоречивым вопросом как в биологии, так и в медицине. Чтобы понять почему, следует сначала объяснить, что такое *мутация*.

В конце XIX века начался кризис дарвиновской теории. Дарвин и сам понимал, что процесс естественного отбора полагается на какой-то дополнительный механизм или механизмы, способные изменять наследственность таким образом, чтобы можно было выбирать из нескольких наследуемых вариаций. Много десятилетий спустя Джулиан Хаксли прямо указал на эту проблему в первых главах своей книги «Эволюция: современный синтез»: «Естественный отбор как эволюционный принцип подвергся важному критическому переосмыслению, а затем внимание сфокусировалось на природе наследуемых вариаций». В 1900 году голландский биолог Хуго де Фриз предложил инновационный механизм, который мог бы обеспечить возникновение таких вариаций, — концепцию случайных изменений в единице наследования. Возможность для изменения возникает при копировании генов в процессе размножения. Ошибка копирования наследственной информации может привести к случайному изменению в кодировке гена. Де Фриз назвал этот источник наследственных изменений мутацией. После этого Джулиан Хаксли разработал теорию синтеза, объединяющую генетику Менделя (включающую потенциал для изменения наследуемых генов через мутацию) и дарвиновский естественный отбор, действующий на наследственные вариации в рамках вида. Только после этого теория Дарвина вновь обрела авторитет в научных кругах.

Через некоторое время будет доказано, что результаты опыта Гриффита являются именно мутацией — процессом, который так заинтересовал Эвери. Генетики покажут, что превращение пневмококков R-типа в пневмококки S-типа обеспечивалось переносом генов от мертвых бактерий штамма II живым бактериям штамма I. Перенесенные гены были инкорпорированы в последующие циклы размножения, в ходе которого бактерии R-типа I трансформировались в S-тип II. На уровне бактерий это было равнозначно смене вида. Гриффит оказался прав, полагая, что дарвиновский естественный отбор работает даже в течение непродолжительного времени болезни лабораторных мышей.

Результаты экспериментов Гриффита всколыхнули бактериологическое и иммунологическое сообщество. Его открытие было подтверждено несколькими исследовательскими центрами, включая Институт Роберта Коха в Берлине, где пневмококки были впервые классифицированы по нескольким типам. В команде Эвери эта новость также широко обсуждалась, однако Дюбо вспоминает: «Поначалу мы даже не пытались повторить эти опыты. Мы были поражены и даже, можно сказать, интеллектуально парализованы этими невероятными результатами».

С самого начала Эвери просто не верил в возможность трансформации разных типов бактерий. Это можно понять, ведь он был одним из авторитетов в своей области и много лет назад утвердился в мысли о стабильности бактериального размножения. Но в 1926 году Эвери предложил молодому канадскому врачу М. Г. Досону, работавшему в лаборатории Рокфеллеровского института, заняться исследованием этого вопроса. По словам Дюбо, Досон, в отличие от Эвери, был уверен в правильности выводов Гриффита, так как считал, что «если работа сделана британским Министерством здравоохранения, в ней не может быть ошибок».

Досон начал с того, что подтвердил открытие Гриффита в экспериментах с лабораторными мышами. Его работа показала, что большая часть невирулентных бактерий (R-типа) способна в определенных обстоятельствах превращаться в болезнетворный S-тип. К 1930 году над этим же вопросом начал работать китайский коллега Досона Ричард П. Сиа. Вместе они еще дальше продвинулись в экспериментальных наблюдениях, доказав, что наследственные трансформации могут происходить не только в организмах мышей, но и в культуральной среде. На этом этапе Досон покинул отдел Эвери, и его работу продолжил другой молодой врач, Дж. Л. Эллоуэй. Он выяснил, что для запуска трансформации требовалась лишь растворимая фракция, полученная путем воздействия на живые клетки S-пневмококков дезоксихолатом натрия, а затем фильтрации раствора для удаления фрагментов клеток. Когда Эллоуэй добавил к отфильтрованному раствору спирт, активный материал выделился в осадок в форме липкого сиропа. Этот сироп в лаборатории называли трансформирующим началом. Работа продолжалась, годы шли, эксперимент следовал за экспериментом.

Когда в 1932 году Эллоуэй ушел из отдела, Эвери отвел часть собственного времени на исследование трансформаций пневмококков, в частности на доработку процесса приготовления трансформирующего вещества. Однако на этом пути его ждало одно разочарование за другим. Через какое-то время Эвери решил сфокусироваться на химическом составе трансформирующего начала. В лаборатории начались оживленные дискуссии: кто-то полагал, что им является «пламаген», якобы вызывающий рак у кур (сегодня мы знаем, что под этим термином имелся в виду ретровирус), кто-то считал, что генетические изменения в бактериях имеют вирусную природу. По словам Дюбо, Эллоуэй предполагал, что трансформирующим агентом может быть белково-полисахаридный комплекс. Но к 1935 году Эвери начал мыслить в другом направлении. В

годовом отчете отдела он указал, что удалось получить трансформирующий материал, не содержащий капсульных полисахаридов. В 1936 году биохимик Роллин Хотчкисс, ставший сотрудником отдела Эвери, сделал историческую запись в личном дневнике: «Эвери убедил меня, что трансформирующий агент вряд ли может быть углеводом и что на белок он тоже мало похож, а затем мечтательно предположил, что это могла бы быть нуклеиновая кислота!» На тот момент Дюбо, который через много лет напишет книгу об Эвери и его работе, расценил это как очередной домысел. И на то были веские причины.

В тот год несколько исследователей из разных стран мира предположили, что нуклеиновые кислоты могут стать ключом к тайне наследования. Эти соединения были открыты в конце XIX века швейцарским биохимиком Иоганном Фридрихом Мишером. Он интересовался химией клеточных ядер, и из белых кровяных клеток, содержащихся в гное, а также из сперматозоидов лосося ему удалось выделить новое химическое соединение с высокой кислотностью, богатое фосфором и состоявшее из невероятно больших молекул. После многолетних исследований ученик Мишера Рихард Альтман ввел для описания этого открытия термин «нуклеиновая кислота». К 1920-м годам генетики уже знали, что существует две разновидности нуклеиновых кислот: рибонуклеиновая кислота, или РНК, состоящая из четырех структурных веществ (гуанина, аденина, цитозина и урацила, или ГАЦУ), и дезоксирибонуклеиновая кислота, или ДНК, являющаяся основным компонентом хромосом. Ее элементы почти совпадают с компонентами РНК, только вместо урацила в ДНК присутствует тимин (ГАЦТ). Ученым было известно, что эти базовые компоненты можно разделить на две пары сходных органических веществ: аденин и гуанин являются пиринами, а цитозин и тимин — пиримидинами. Было понятно и то, что, связываясь, эти вещества образуют очень длинные молекулы. Первоначально генетики полагали, что РНК характерна для растений, а ДНК — для животных, но к началу 1930-х годов было обнаружено, что обе нуклеиновых кислоты равно распространены как в растительном, так и в животном мире. Тем не менее роль нуклеиновых кислот в ядре клетки все еще была неясна.

Фибус Аарон Левин, блестящий химик-органик, работавший в Рокфеллеровском институте, предположил, что ДНК и РНК имеют банальную структуру — идентичные группы из четырех компонентов повторяются и повторяются по всей длине молекулы. Это предположение называется *тетрануклеотидной гипотезой*. Разумеется, такая банальная молекула не могла служить основанием для сложнейшего процесса

наследования. Как писал Хорас Фриленд Джадсон, «ученые с догматическим упорством придерживались мнения, что ДНК представляет собой всего лишь структурную подпорку, вешалку для рубашки, подрамник для шедевра Рембрандта, в то время как генетическим материалом должен быть белок».

Белки — это длинные молекулы, состоящие из более мелких органических соединений, называемых аминокислотами. В формировании белков участвуют 20 аминокислот, которые можно сравнить с буквами, составляющими алфавит. Если приравнивать гены к словам, то лишь сложные белки были бы в состоянии составить слова, пригодные для рассказа целой истории. Химики (а за ними и генетики) не без оснований полагали, что только такой уровень сложности может обеспечить создание шаблона памяти, требующегося для запуска процессов наследования. Джадсон назвал этот подход «белковой версией центральной догмы».

Именно этому духу времени и противоречил Эвери. Начиная с 1935 года он указывал в своих годовых отчетах перед правлением института, что трансформирующее вещество не содержит капсульных полисахаридов и, соответственно, не является белком.

Однако дальнейшего прогресса в этой области исследований не наблюдалось. Частично это объяснялось тем, что Дюбо, работавший в том же отделе, совершил прорыв в изучении антибиотиков. В 1925 году Александр Флеминг из лондонского госпиталя Святой Марии открыл потенциальный антибиотик пенициллин, но не смог довести работу до стадии эффективного производства в медицинских целях. Действуя в соответствии с библейским принципом «прах к праху», Дюбо первым начал исследовать почвенные микробы, которые потенциально могли атаковать полисахаридную оболочку пневмококков. К началу 1930-х годов ему удалось добиться прогресса. На клюквенном болоте в Нью-Джерси он обнаружил палочку, которая при помощи своей похожей на броню внешней оболочки разрушала толстую полисахаридную капсулу, окружавшую клетки пневмококков. Дюбо получил энзим, который выделяла эта палочка, и в 1930 году совместно с Эвери опубликовал в журнале *Science* статью о своем успехе. В последующих публикациях ученые рассказывали о дальнейших экспериментах, направленных на применение клюквенного энзима в лечении человека, а именно о потенциально смертельных пневмонии и менингите, вызываемых пневмококками.

Однако Дюбо и Эвери постоянно сталкивались с препятствиями в работе. Частично это объясняется тем, что многое в новаторской области исследований было им неизвестно. Более личной и серьезной проблемой

был развившийся у Эвери из-за стресса тиреотоксикоз — подрывающее силы аутоиммунное заболевание, вызванное избыточной активностью щитовидной железы.

При тиреотоксикозе организм буквально затопляют тиреодные гормоны, и метаболизм начинает работать на износ, вызывая опасное переутомление. Эвери постоянно чувствовал дрожь, возбуждение, физическое и душевное беспокойство, он не мог расслабиться и страдал от нарушений сна. Для творческого человека находиться в таком состоянии невозможно. Ему пришлось на некоторое время уйти из лаборатории и лечь в больницу для удаления «токсичного зоба». Нужно сказать, что такая операция имеет высокий риск побочных эффектов и в некоторых случаях может привести к смерти пациента. Хирург рекомендовал Эвери в первое время после процедуры избегать любых физических и умственных нагрузок. Дюбо вспоминает, что Эвери не возвращался в лабораторию в течение полугода, а без него работа медленно угасала. Дюбо писал: «Я занимался [своим исследованием] три или четыре года, но не смог продвинуться в нем достаточно далеко, потому что и в моих знаниях в области генетики и биохимии, и в состоянии самих этих наук имелись серьезные пробелы».

Однако, несмотря на трудности, Дюбо продолжал работу, и в 1939 году его старания были вознаграждены — ученому удалось открыть первый антибиотик на основе почвенных микроорганизмов, названный грамидицином. Однако грамидицин нельзя было принимать перорально или вводить в виде инъекции из-за его высокой токсичности. Единственной областью его применения были заболевания кожи. Дюбо продолжил исследования, а затем совершенно внезапно пальму первенства в этой области перехватил конкурент Дюбо и Эвери. Доктор Герхард Домагк, работавший в лаборатории компании *Bayer* в Эльберфельде, заявил об открытии нового антибактериального агента — пронтозил. Этот первый из так называемых сульфаниламидных препаратов был немедленно включен в арсенал медиков и стал применяться в лечении ряда инфекционных заболеваний, ранее считавшихся смертельными.

Сегодня мы часто забываем, что еще в 1930-х годах человечество практически не контролировало инфекционные заболевания. Эпидемии скарлатины, кори, пневмонии, менингита и полиомиелита волнами прокатывались по планете с постоянной частотой (иногда ежегодно). Другие опасные болезни угрожали людям ежедневно: туберкулез, который косил больных целыми семьями, септический артрит, септический остеомиелит, вызывающий болезненные абсцессы в костях, и

распространенная, но смертельно опасная стрептококковая инфекция, которая могла распространиться из воспаленного горла в мозг, вызывая абсцесс. В большинстве стран, как развитых, так и развивающихся, инфекции (включая бессимптомные формы туберкулеза) убивали в первую очередь людей с ослабленным иммунитетом. Лечение инфекционных заболеваний было важнейшей задачей, стоящей перед человечеством. Для Дюбо и в первую очередь для Эвери падение их линии обороны было настоящей трагедией.

Когда по прошествии установленного врачами срока Эвери вернулся к работе, он переключился на изучение трансформирующего вещества. Колин Маклеод усовершенствовал технологию его выделения, и теперь лаборатория могла получать достаточное количество вещества для анализа и тестирования. Прогресс не заставил себя ждать, и в отчете для правления Рокфеллеровского института за 1940–1941 годы Эвери и Маклеод уверенно утверждали, что даже после самой тщательной очистки в трансформирующем веществе не было обнаружено белка.

Летом того же года Маклеод покинул институт. Он получил пост профессора бактериологии медицинского факультета Нью-Йоркского университета. Тем не менее он продолжал интересоваться проектом, часто приезжал в Институт и давал свои рекомендации. Место Маклеода в эксперименте с трансформирующим агентом занял молодой педиатр Маклин Маккарти, который привнес в лабораторию недостающие знания в области биохимии. Теперь, когда команда Эвери располагала достаточным количеством трансформирующего вещества в стабильной форме, Маккарти мог применить свои химические навыки для его дальнейшей обработки и выявления активного ингредиента. Он начал с культур пневмококков в больших объемах (от 50 до 75 литров) и разработал последовательность действий для увеличения объема производимого трансформирующего вещества с параллельным удалением протеинов, полисахаридов и рибонуклеиновой кислоты. В соответствии с распространенным подходом к принципу наследования считалось, что ключом к нему являются нуклеопротеины. Таким образом приоритетом работ Маккарти стало обеспечение отсутствия белков в конечном тестовом материале.

К этому моменту Маккарти удалось получить концентрированный раствор активного материала. Он добавил в него ряд энзимов, таких как кишечный трипсин и химотрипсин, разрушающих белки, рибонуклеиновую кислоту и полисахариды в оболочках пневмококков. Оставшееся вещество еще раз обработал хлороформом в попытке уничтожить даже остаточные протеиновые следы.

К концу 1942 года, после многочисленных экспериментов Маккарти пришел к выводу, что трансформирующие свойства заключались в крайне вязкой фракции, состоявшей почти исключительно из полимеризированной дезоксирибонуклеиновой кислоты. Поместив эту фракцию в колбу, он начал выделять осадок, добавляя к ней по капле абсолютный этиловый спирт (практически не содержащий воды) и помешивая раствор стеклянной палочкой. Активный материал выделился в растворе в форме длинных и очень тонких белых нитей, закручивающихся вокруг палочки. Дюбо вспоминает, какой восторг испытали сотрудники лаборатории, наблюдавшие за появлением этих нитей — трансформирующего вещества в чистой форме.

В начале 1943 года Эвери, Маклеод и Маккарти представили результаты своих исследований выдающимся химикам Принстонского отделения Рокфеллеровского института медицинских исследований. Вероятно, химики были поражены или даже ошеломлены увиденным, однако они не привели никаких контраргументов и не потребовали дополнительных доказательств. В апреле того же года исследователи сообщили об открытии правлению Рокфеллеровского института, а в ноябре — всему миру в статье, отправленной в *Journal of Experimental Medicine* и опубликованной в начале 1944 года. Заголовок статьи был длинным и взвешенным: «Исследование химической природы вещества, индуцирующего трансформацию типов пневмококков. Индуцирование трансформации фракцией дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенной из пневмококка типа III».

По словам Дюбо, эта публикация «имела ошеломляющий эффект». Восторг, скрываемый за осторожностью, сквозит в письме Эвери к брату Рою от 26 мая 1943 года:

> *«…Последние два года, сначала совместно с Маклеодом, а теперь с доктором Маккарти, я пытался выяснить химическую природу содержащегося в бактериальных экстрактах вещества, которое запускает специфические изменения… Это была та еще работа, полная тревог и неудач. Но, кажется, у нас наконец-то получилось… Если говорить вкратце, это вещество… почти полностью соответствует теоретическим свойствам чистой дезоксирибозовой нуклеиновой кислоты. Кто бы мог подумать?»*

В письме Эвери называет это вещество дезоксирибозовой нуклеиновой кислотой, в публикации — дезоксирибонуклеиновой

кислотой. Сегодня мы привыкли обозначать его аббревиатурой — ДНК.

2. ДНК оказывается кодом

Вспоминая о том, как поначалу он оказался не в состоянии оценить открытие Эвери, Стент пришел к выводу: «В некоторых аспектах работа Эвери и его коллег еще сильнее опередила свое время, чем труды Менделя».

Ути Дайхман

По мнению лауреата Нобелевской премии Лайнуса Полинга, ученым повезло, ведь в их мире гораздо больше тайн и загадок, чем в мире людей, не интересующихся наукой. И действительно, в то время в лаборатории Эвери при Рокфеллеровском институте медицинских исследований царило ощущение восторга и предвкушения. В 1943 году Освальду Эвери исполнилось 65 лет. Ранее он планировал выйти на пенсию и переехать в Нэшвилл к семье своего брата Роя, но теперь вопрос об уходе из лаборатории даже не стоял. Необходимо было продолжить работу над трансформирующим началом. В частности, Эвери нужно было убедить коллег-микробиологов, а затем и все скептически настроенное биохимическое и генетическое сообщество в важности своего открытия.

Эвери по натуре был консерватором. За десятилетие с небольшим до этого он вместе с коллегой выдвинул предположение, что иммунологические различия между различными типами пневмококков определяются сложными молекулами сахаров (полисахаридами), а не белками. Эта теория в конечном итоге оказалась верной, но изначально вызвала резкую полемику, которая не могла не сказаться на нервном и чувствительном Эвери. В длинном и бессвязном письме брату Эвери несколько раз упоминает о том, как его беспокоит реакция общественности на открытие: «Опасно выходить на публику неподготовленным… Надувать мыльные пузыри очень весело, но лучше лопать их самому, прежде чем это попытается сделать кто-то еще».

Один из соперников поджидал Эвери совсем рядом. Альфред Э. Мирски, выдающийся биохимик и генетик, также работавший в Рокфеллеровском институте, отнесся к открытию Эвери с недоверием. К тому же Мирски считался специалистом по ДНК. Именно он открыл так называемый принцип константности ДНК, предполагающий, что

количество ДНК в ядре каждой клетки остается неизменным. И вот теперь он сомневался в эффективности способа, который Маккарти применил для выделения ДНК. Приверженец «чистых» биохимических экспериментов, Мирски верил, что за наследственность отвечают белки ядра — так называемые нуклеопротеины. Даже в 1946 году он продолжал утверждать, что двух энзимов, использованных Маккарти в опыте, было недостаточно для удаления всех белков. Мирски обладал большим влиянием в генетических кругах, и его аргументы впечатлили даже величайшего генетика того времени Германа Дж. Мёллера, получившего в том же году Нобелевскую премию за сделанное двумя десятилетиями ранее открытие мутаций в генах плодовых мушек под воздействием рентгеновских лучей. Мёллер говорил: «Так называемая нуклеиновая кислота Эвери, скорее всего, представляет собой нуклеопротеин, просто слишком сильно связанный, чтобы его можно было обнаружить обычными методами».

В какой-то степени подобное расхождение во мнениях типично для любой науки, в которой две группы ученых с разными научными базами пытаются исследовать одно и то же явление. Если новое открытие противоречит общепринятой парадигме, аргументы неизбежно становятся все более желчными. Но громкие протесты Мирски сказались на нем особенно негативно. В 1947 году Мёллер в качестве научной работы опубликовал «Пилгримовскую лекцию». В ней он заявлял, что вопрос о том, что является ключом к наследственности — нуклеиновая кислота или белок, — «остается открытым». Как писал историк и философ науки Роберт Олби, «через популярную Пилгримовскую лекцию Мёллера этот [скептический] взгляд распространился среди широкой публики».

Эвери попытался ответить критикам новой серией экспериментов со строгой проверкой качества. Маккарти покинул лабораторию в 1946 году, оставив свой эксперимент в руках педантичного Роллина Хотчкисса. Последний провел несколько новых химических опытов с экстрактом, чтобы подтвердить, что тот состоит из ДНК, и опроверг возражения Мирски, очистив экстракт до такой степени, что содержание белка в нем не превышало 0,02 %. Кроме того, Хотчкисс доказал, что белок был деактивирован недавно открытым кристаллическим энзимом, характерным для ДНК, — дезоксирибонулеазой. Многие генетики по-прежнему были непреклонны, но некоторые начали обращать внимание на работу Эвери и его лаборатории.

Впоследствии из интервью с немецким биофизиком и будущим нобелевским лауреатом Максом Дельбрюком Хорас Фриленд Джадсон узнал, что некоторые выдающиеся исследователи понимали

потенциальную важность открытий Эвери. «Разумеется, присутствовал и скептицизм, — вспоминает Дельбрюк. — Любой, кто узнавал об этом, сразу же замечал парадокс… ДНК считалась бессмысленным веществом… не имеющим конкретных свойств. Кто-то явно был не прав. Либо в ДНК был смысл, либо трансформация не зависела от ДНК». Эвери задал вопрос монументальной важности, и единственным способом разрешить эту дилемму было провести альтернативный эксперимент, чтобы понять, прав он или нет.

В 1951 году такой эксперимент провели два американских микробиолога — Алфред Херши и Марта Чейз, занимавшиеся изучением того, как вирусы используют бактерии в качестве «заводов» для сборки вирусов следующего поколения. Такие вирусы называются бактериофагами, или, для краткости, фагами (от *греч*. phago — есть, так как вирусы поглощают культуры бактерий-носителей). Наличие и количество вирусов можно измерить, посеяв бактерии-носители в размягченный под действием тепла агар, добавив вирусы в различные растворы, а затем распределив по планшету. Остывая, агар сформирует тонкий и ровный слой слизи, который наутро будет кишеть размножающимися бактериями. В местах, где среди бактерий оказался вирус, можно будет увидеть круглое прозрачное окно, образовавшееся в результате лизиса (разрушения) бактерий. Такие окна легко увидеть и подсчитать. Этой технологии я научился еще в студенчестве от своего профессора, а впоследствии, став врачом, использовал ее в экспериментах, направленных на изучение природы аутоиммунности. Она проста и поэтому используется тысячами ученых в самых разных опытах.

Херши и Чейз заинтересовало, что вирусы-фаги формируют ядро генетического материала, заключенное в белковую капсулу. По сути, каждый вирус представляет собой нечто вроде шприца. При инфицировании он впрыскивает в бактерию-носитель генетический материал, а пустая белковая оболочка остается прикрепленной к внешней стенке клетки. Введенный в клетку генетический материал вируса копируется в процессе размножения бактерии.

Херши и Чейз разработали уникальный эксперимент, призванный показать, какое вещество лежит в основе репродуктивной системы вирусов — белок или ДНК. Для начала они добавили радиоактивный фосфор и радиоактивную серу в среды, где выращивались две отдельные колонии бактерий. Через четыре часа после того, как радиоактивные элементы были поглощены бактериями, Херши и Чейз ввели вирусы-фаги.

Для того чтобы понять суть эксперимента, нужно знать, что ДНК

имеет в своем составе фосфор, но не содержит серу, в то время как аминокислоты, составляющие белки, наоборот, являются серо-, а не фосфоросодержащими.

Введя фаги в обе культуры бактерий, Херши и Чейз получили два поколения вирусов. У одного в составе имелся радиоактивный фосфор, а у другого — радиоактивная сера. Заражая бактерии, вирусы оставляли пустые белковые оболочки прикрепленными к внешним стенкам бактериальных клеток, а содержимое оболочек, в составе которого имелась и ДНК, впрыскивали внутрь. Путем центрифугирования Херши и Чейз удалили пустые оболочки. Инфицированные бактерии развивались в соответствии со своим обычным репродуктивным циклом, внутри них генерировались новые фаги, которые затем прорывали оболочки тел бактерий и попадали в питательную среду. Удалив остатки бактерий-носителей, ученые сфокусировались на сформировавшихся вирусах.

Сравнив пустые белковые оболочки вирусов с живыми, полностью сформировавшимися фагами, полными генетического материала, исследователи обнаружили, что 90 % всей радиоактивной серы остались в оболочках после инфицирования бактерий, а 85 % фосфора вошли в состав ДНК, которая попала в бактериальные клетки и сыграла роль кода для создания следующего поколения вирусов. Это подтвердило открытие Эвери: кодом к наследственности является не белок, а ДНК.

Следует заметить, что отделение оболочки вируса от ее содержимого, включающего в себя ДНК, связано с гораздо более высоким риском белковых примесей, чем процедура экстракции, которую применял Эвери. Тем не менее этот эксперимент гораздо эффективнее убедил скептически настроенных генетиков, чем опыты Эвери. Возможно, все дело было в его яркой наглядности, а может, в новом необычном способе получения информации. Помогло и то, что эксперимент признали многие выдающиеся генетики.

***

Сегодня, оглядываясь назад, большинство ученых видят работу Эвери, Маклеода и Маккарти 1944 года как первое заявление о том, что ДНК является молекулой наследования. Его приводят в качестве одного из самых печальных примеров открытия, которое стоило Нобелевской премии, но не получило ее. Существуют многочисленные свидетельства, что старшие коллеги выдвигали Эвери в качестве кандидата, в частности, в

его собственной дисциплине — микробиологии и иммунологии. Он был номинирован на Нобелевскую премию дважды: первый раз в конце 1930-х годов за работу над типами пневмококков и их связью с классификацией бактерий в целом, второй — после публикации его труда 1944 года за фундаментальный вклад в биологию. Но, судя по всему, Нобелевский комитет это не убедило. Сейчас это видится огромной ошибкой и заставляет многих людей с удивлением чесать в затылке.

Дюбо проработал 15 лет в соседнем с Эвери кабинете и имел множество возможностей узнать его самого, понять его подход к науке и увидеть его реакцию на стресс, связанный с продвижением новых научных концепций (разумеется, в той степени, в какой это позволял застенчивый профессор). В 1976 году Дюбо писал, что отсутствие признания, скорее всего, объяснялось волей случая в сочетании с характером Эвери. Он упоминал, что в то время Эвери никогда не закрывал двери своей лаборатории и небольшого кабинета, чтобы любой сотрудник мог свободно войти и поговорить с ним. Благодаря открытой двери Дюбо наблюдал действия Фесса на рабочем месте, слушал его беседы с коллегами и был свидетелем его размышлений.

Этот скромный, невысокий, худощавый холостяк неизменно приходил на работу аккуратно и сдержанно одетым. Консервативный костюм лишь подчеркивал очарование его живой и обходительной натуры. Круглая лысая голова казалась слишком большой для его хрупкого тела, глаза всегда сверкали и смотрели вопросительно. Он превращал любую, даже самую обычную, беседу в театральное выступление с выразительными жестами, мимикой, многозначительными комментариями и фейерверками острот. Эвери был несколько застенчив в общении (и часто молча наблюдал за беседой), но при этом в его манере чувствовалась какая-то трогательная уязвимость, что делало его еще более интересным собеседником.

Мне кажется, что творческое начало в науке, как и в литературе, живописи, музыке или театре, неразрывно связано с личностными качествами человека. Эстетичность Эвери, его отдаленность от городской суеты Нью-Йорка (даже несмотря на то, что он жил рядом с Рокфеллеровским институтом и ходил на работу пешком) казалась присущей скорее актеру, чем ученому. В целом поведение Эвери было довольно неоднозначным. Он страдал от перепадов настроения, особенно когда оставался один в лаборатории, и нередко чувствовал себя удрученным неудачами. Говорил (очевидно, имея в виду себя), что обида сильнее ранит обиженного, чем того, на кого он обижен. Он часто не отвечал на письма и отказывался от помощи секретаря. Эвери не

просматривал и не поддерживал никаких научных работ, в создании которых он не принимал участия. Дюбо писал: «В его натуре сочетались доброта и жесткость в отношении тех задач, которые он ставил перед собой». В начале медицинской карьеры Эвери был успешен на преподавательском поприще, но позже возненавидел читать лекции по результатам собственных исследований. В этом он был похож на Чарльза Дарвина. Эвери старательно избегал любых обсуждений своего здоровья и даже малейшего вмешательства в частную жизнь, которую он посвятил своему младшему брату Рою и осиротевшей двоюродной сестре. Их он поддерживал всю свою жизнь. Он никогда не выражал недовольства критикой своих работ, даже если она была неоправданной. Помимо писем к брату он не оставил никаких записей о своих мыслях и переживаниях. Дюбо особенно запомнился один эпизод из общения с Эвери.

Однажды в начале 1934 года (в тот же год, когда у Эвери развился тиреотоксикоз) Дюбо сказал Эвери, что собирается жениться. Его избранницей была Мари Луиза Бонне, француженка, живущая в Париже. Эвери очень обрадовался этой новости. Разговор происходил в лаборатории на шестом этаже госпиталя Рокфеллеровского института. После беседы Эвери встал с кресла, подошел к окну и некоторое время смотрел в него, погруженный в свои мысли. Вернувшись на свое место, он заметил, что много лет назад планировал женитьбу, но обстоятельства сложились против него. Судя по всему, речь шла о медсестре, с которой Эвери познакомился, читая курс студентам в лаборатории Хоугленд. В то время ему было 32 года. На пару секунд глаза пожилого ученого наполнились тоской.

«Одна из величайших радостей в жизни, — сказал он Дюбо, — состоит в том, чтобы возвращаться домой к кому-то, кто рад видеть тебя больше, чем любого другого человека на земле».

Судьба оказалась жестокой к обоим ученым. Мари Луиза Бонне умерла от туберкулеза как раз в то время, пока Дюбо работал над созданием антибиотика, способного вылечить это заболевание. У пары не было детей, и смерть жены стала ужасным ударом для ученого. Он прекратил исследования антибиотиков, и их продолжением занялся его бывший учитель Зельман Ваксман из Ратгертского сельскохозяйственного колледжа (сегодня это Ратгертский университет). По итогам его работы был открыт ряд важных антибиотиков, включая стрептомицин. В результате Ваксман в 1952 году был удостоен Нобелевской премии по медицине и физиологии.

Большая часть наблюдений Дюбо свидетельствовала о крайней концентрации Эвери и искреннем стремлении к цели в науке и своей

работе. Но его преданность исследованиям все чаще сопровождалась замкнутостью на грани затворничества.

Ученые, которые долго работают над сложной, но в итоге разрешимой задачей, обычно с удовольствием говорят о ней — если не с прессой и друзьями, то, по крайней мере, с коллегами. Они ездят на научные симпозиумы или принимают участие в конференциях, наслаждаются чувством товарищества, которое возникает между людьми, имеющими общие интересы. Как писал Фрэнк Порчугэл, «масштабные дискуссии с коллегами, как один на один, так и на встречах, — это неотъемлемая часть научного процесса. Это важный элемент формирования партнерских отношений, достижения и признания научного прогресса». Большинство ученых рады славе и почестям, которые (пускай и очень редко) приносит им их работа. Но Освальд Эвери был не таков.

В 1944 году Эвери присудили почетную степень Кембриджского университета — награду, которой гордилось бы большинство ученых. В следующем году он был удостоен медали Копли от Королевского научного общества Великобритании. Семья Эвери происходила из Англии — его предки эмигрировал в Канаду из Норвича в конце XIX века. Тем не менее он отказался ехать в Британию даже по таким торжественным поводам, ссылаясь на состояние здоровья, которое не позволяло ему летать никаким классом, кроме первого. По мнению Дюбо, это была лишь уловка. Вполне возможно, что Эвери чувствовал себя неуютно во время путешествий, страдал от клаустрофобии или боялся долгих перелетов. Вспоминая приступы мрачного настроения, во время которых Эвери часто бормотал себе под нос о губительном влиянии обиды, создается впечатление, что он просто был не в состоянии подавить в себе злость, вызванную давнишними жаркими спорами о его полисахаридном типировании пневмококков. Как бы там ни было, от обеих наград Эвери отказался.

Этот случай показывает, насколько сильным было предубеждение Эвери против подобного формального признания его трудов. Сэр Генри Дейл, президент Королевского научного общества в Англии, решил самостоятельно привезти медаль Копли в Рокфеллеровский институт и лично вручить ее скромному пожилому ученому. Вместе с ним отправился доктор Тодд, лично знакомый с Эвери. Многоуважаемые гости из Великобритании приехали в Рокфеллеровский институт в Нью-Йорке без предупреждения и направились прямо в отдел, которым руководил Эвери. Но когда через постоянно открытую дверь они увидели ученого за работой в своей лаборатории, они не решились нарушить его покой и ушли.

Доктор Тодд вспоминает, как сэр Генри Дейл при этом добавил:

«Теперь я все понял».

Каким бы странным ни казалось подобное поведение, оно сочеталось с затворническим характером Эвери, человека, который избегал личных контактов, за исключением ближайших родственников и коллег по работе. Гении могут позволить себе странности. Но несмотря на это, именно Эвери, сын баптистского проповедника, открыл, что ДНК является молекулой наследования. И даже отбросив в сторону все личностные причины, нельзя не задаться вопросом: почему такое фундаментальное открытие не было удостоено Нобелевской премии.

В письмах к брату Эвери был крайне скромен в своих прогнозах. Мог ли мир не заметить открытия из-за сочетания внутреннего консерватизма ученого, излишней осторожности и принижении важности результатов его работы в публикации 1944 года? По словам Дюбо, из нее «не было понятно, что полученные результаты открывают дверь к новой эре биологии». Дюбо предполагает, что Нобелевский комитет, не привыкший к такой сдержанности и самокритике, «граничащей с неврозом», мог решить дождаться подтверждения открытия Эвери и более масштабных его последствий. Иными словами, Дюбо считал, что статья могла оказаться неудачной не с научной, а с публицистической точки зрения.

Отсутствие признания кажется еще более странным, учитывая, что работа 1944 года, пускай и не оцененная по достоинству в момент публикации, с течением времени приобретала все больший и больший вес. Статья Херши и Чейз была напечатана в 1952 году, а Крик и Уотсон обнародовали знаменитое открытие трехмерной структуры ДНК в 1953-м. На тот момент Эвери был жив, хотя уже ушел из науки. Он умер через два года, в 1955 году.

Недавно Нобелевский комитет открыл доступ к ранним документам, демонстрирующим ход его работы, и эти документы подтвердили большую часть выводов Дюбо. При выборе лауреата премии сотрудники комитета опирались на предложения лидирующих экспертов со всего мира. По словам Порчугэла, который провел анализ нобелевских архивов, «судя по всему, видные биохимики не были до конца убеждены, что ДНК действительно является основой наследственности». Ни один генетик не выдвинул Эвери на получение Нобелевской премии. Возможно, проблема заключалась в том, что открытие, сделанное на примере одного вида бактерий, было сложно экстраполировать более широко. Но даже те коллеги, которые номинировали Эвери на получение премии, выделяли не его работу с ДНК, а иммунологическое типирование капсул пневмококков. Порчугэл также предполагает, что специфическое поведение Эвери,

включая его нежелание встречаться и обмениваться информацией с коллегами, в том числе с генетиками, могло повлиять на то, что научный мир не заметил его прорыва.

Вероятно, у читателя осталось чувство досады от того, что достижения Эвери не были признаны по достоинству. В момент публикации его инновационной работы ученому было 67 лет. Видный биохимик Эрвин Чаргафф говорил, что случаи, когда открытия совершаются старым человеком, крайне редки: «Это был тихий человек, и он дал бы миру больше, если бы мир больше ценил его».

Но существует и более ценное признание любого открытия, чем любая престижная награда. По словам Фриленда Джадсона, «Эвери открыл новое пространство в сознании биологов». Он имел в виду, что ученый познал важную истину, нашел неизвестные величины и задал новые важные вопросы. Эвери, в его бесконечной скромности, поднимал эти новые важные вопросы в письме к брату:

> *Если мы правы, пускай это еще и не доказано, значит, нуклеиновые кислоты не только имеют структурную важность, но и являются функционально активными веществами, определяющими биохимическое действие и специфические характеристики клеток, и с помощью известного химического вещества возможно вносить в клетки предсказуемые генетические изменения. Генетики мечтают об этом уже много лет… Это выглядит как вирус, но может оказаться геном. Я еще окончательно не понял механизм этого процесса — всему свое время. Первым шагом было выяснить химическую природу трансформирующего принципа. Остальные шаги может сделать кто-то другой…*

3. История на картинке

Вы рассматриваете науку (или, по крайней мере, говорите о науке) как какое-то аморальное изобретение человечества, как что-то далекое от реальности, что-то, что следует охранять и не впускать в повседневную жизнь. Но науку и повседневность не нужно и невозможно разделить.

Розалинд Франклин

Открытие Эвери, Маклеодом и Маккарти «трансформирующего вещества», подтвержденное элегантным экспериментом Херши и Чейз с бактериофагами, доказало, что именно ДНК является молекулой наследования. Но обе группы работали с микробами, бактериями и вирусами, природа наследования у которых гораздо проще, чем, например, у растений и животных. Перед учеными оставалось еще множество вопросов, требующих ответа. Действительно ли ДНК является ключом к наследственности всего живого или это утверждение верно лишь для бактерий и вирусов? К началу 1950-х годов множество различных лабораторий подтвердили, что ДНК представляет собой важный компонент ядер растительных и животных клеток. Это подкрепило теорию о том, что именно она является молекулой, кодирующей саму жизнь. Но как это работает? Каким образом единственная молекула может определять сложную наследственность целого организма?

Эти же вопросы начали задавать себе биологи, врачи, молекулярные биохимики и генетики. Для ответа на них было важно понять точную молекулярную структуру ДНК. Если признать, что именно в ДНК хранится генетическая память, то как именно это невероятно сложное качество обеспечивается структурой молекулы? Как генетическая память передается от родителей к потомкам? Как она объясняет эмбриональное развитие — появление из одной-единственной клетки, возникшей в результате слияния отцовского сперматозоида и материнской яйцеклетки, человеческого эмбриона, который затем превращается во взрослого человека?

Но был и еще один вопрос огромной важности.

Сердце биологии — дарвиновская теория эволюции. В общих чертах она заключается в том, что природа осуществляет отбор из ряда вариаций

наследственности различных особей в рамках популяции. Естественный отбор действует очень просто, если не сказать жестко. Особи (и варианты наследования), которые имеют небольшие преимущества для выживания и соответственно более высокие шансы оставить потомство, вносят больший вклад в генетический фонд своего вида. Естественный отбор работает скорее как выборка более сильных. Особи, не имеющие необходимых для выживания преимуществ, с гораздо большей вероятностью погибнут, и их гены вряд ли попадут в общий генетический фонд популяции.

Эволюционные биологи-дарвинисты называют этот показатель вклада каждой отдельной особи в генофонд популяции относительной приспособляемостью. Разумеется, это понятие не имеет ничего общего с расистскими теориями превосходства, неполноценности и выживания сильнейших (это словосочетание в обиход ввел не Дарвин, а философ и социолог Герберт Спенсер). Но, если задуматься, вариативная наследственность, необходимая для работы естественного отбора, также должна реализовываться с помощью механизмов, включающих в себя удивительную молекулу ДНК. Таким образом, ДНК становится не только основой наследственности, но и сердцем самой эволюции. На все эти вопросы требовалось найти ответы, поэтому ученые занялись исследованием структуры (предположив, что она обусловливает функциональность) и свойств ДНК.

Первый шаг к ответам на все эти вопросы был сделан еще в 1943 году при необычных обстоятельствах. Его совершил не биохимик, не биолог и не генетик, а физик из Австрии. В 16:30 в пятницу, 5 февраля Эрвин Шрёдингер поднялся на трибуну в Дублине и прочитал лекцию, которую сегодня считают поворотным моментом в биологии. В 1933 году Шрёдингер был удостоен Нобелевской премии за работу в области квантовой физики, которая расширила наше понимание волновой механики. Но я, пожалуй, не стану запутывать себя и вводить в заблуждение читателей попытками углубиться в эту сферу. Позже Шрёдингер уехал из Австрии в знак протеста против нарушения прав человека и поселился в нейтральной Ирландии по приглашению ее президента Имона де Валера. В Дублине ученый содействовал основанию Института перспективных исследований и в рамках его поддержки согласился прочитать три лекции, объединенные общей темой «Что такое жизнь?».

Шрёдингер был так знаменит, что в аудиторию, рассчитанную на 400 человек, все желающие не поместились. При этом слушателей предупредили заранее, что выступление будет посвящено довольно

сложной теме и автор не станет объяснять ее на популярном уровне (хотя Шрёдингер и обещал не упоминать математику). В аудитории присутствовали де Валера, министры его кабинета и репортер *Times*. Остается лишь догадываться, какие выводы политики и журналисты могли сделать из рассказов ученого о том, «как физика и химия описывают пространственно-временные события, происходящие в пределах живого организма».

Впоследствии Шрёдингер на основе трех дублинских лекций составил небольшую (менее 100 страниц) книгу «Что такое жизнь?». Она была издана на следующий год. В книге ученый популяризовал квантовую интерпретацию генов, которая была предложена ранее выдающимся физиком Максом Дельбрюком.

В начале первой главы Шрёдингер задает вопрос: «Как процессы, происходящие внутри живого организма, могут толковаться с точки зрения физики и химии?» Признавая, что знаний, которыми располагали эти науки на момент написания книги, недостаточно для ответа, он тем не менее высказывает мнение, что «важнейшую часть живой клетки — хромосомное волокно — можно назвать *апериодическим кристаллом*». Автор сам выделил эти слова, чтобы подчеркнуть, что физика его времени имела дело лишь с периодическими кристаллами, то есть повторяющимися атомными структурами, которые можно наблюдать в самых очевидных кристальных формах (например, в драгоценных камнях).

Что же Шрёдингер имел в виду под апериодическим кристаллом?

Он объяснял этот термин с помощью метафоры. Приглядевшись к обоям на стене, мы можем заметить рисунок, который постоянно повторяется. Это периодический кристалл. Рассматривая гобелены, сотканные по эскизам Рафаэля, мы также заметим осмысленный и последовательный паттерн, однако рисунок повторяться не будет.

Далее Шрёдингер продолжил рассуждения. По его словам, хромосомы или, скорее всего, какие-то другие продольные волокна, слишком тонкие, чтобы их можно было рассмотреть под микроскопом, должны содержать некую «кодовую запись», шаблон, задающий параметры развития человека от оплодотворения яйцеклетки до рождения, а затем определяющий функционирование того, что мы называем геномом, в течение его жизни.

Эти рассуждения подвигли юного, наивного, но крайне любопытного американца Джеймса Дьюи Уотсона, объединить усилия с чуть более опытным и таким же пытливым англичанином Фрэнсисом Криком и создать, пожалуй, наиболее известный на сегодня научный союз. Оба ученых, вдохновившись работой Шрёдингера, начали поиски

апериодического кристалла.

* * *

Уотсон был невероятно умным ребенком. Он жил в Чикаго и учился в местном университете, куда поступил в 15 лет, получив в 19 степень бакалавра (в 1947 году). При этом целый год его учебного курса был посвящен зоологии. Его учитель эмбриологии вспоминал, что Уотсон не интересовался лекциями и никогда ничего не записывал, но, несмотря на это, стал лучшим выпускником в своем классе. Впоследствии Уотсон признавался, что ему было попросту лень. Он немного интересовался птицами, но при этом сознательно избегал любых курсов химии или биологии, имевших хотя бы средний уровень сложности. Знания ленивого выпускника о генетике и биохимии тоже были весьма поверхностными. В рамках образовательного курса он посещал лекции Сьюэла Райта, создателя математической системы изучения популяционной генетики. В лекциях обсуждались и работы Эвери, но Уотсон признавался, но пропустил этот материал. Он также заявлял, что его интерес к «тайнам гена» возник после прочтения книги Шрёдингера «Что такое жизнь?».

Вдохновленный книгой, Уотсон получил исследовательскую стипендию в Университете Индианы в Блумингтоне. Он был очень рад этому, так как местным профессором зоологии был нобелевский лауреат Герман Джозеф Мёллер, который еще в 1921 году наблюдал в генах плодовых мушек мутации, аналогичные описанным Хершли и Чейс в генах бактериофагов. Уотсон заинтересовался, как можно манипулировать фагами в пробирках. Репродуктивные циклы этих вирусов крайне коротки, что отлично подходило нетерпеливому ученому. Существовали простые системы, предназначенные для анализа их количества и жизненного цикла, которые могли позволить взглянуть на проблему генов под новым углом. Нужно было всего лишь тщательно разработать эксперимент, направленный на изучение конкретного аспекта этой проблемы, и ответ был готов через пару дней. Близкое и жестокое взаимодействие между фагами и их носителями-бактериями помогло ученым разобраться в сложной химии генов, наследственности и хромосом.

Удивительно, но направление растущему интересу юного Уотсона задал не Мёллер, а другой исследователь фагов — Сальвадор Лурия.

Итальянец по происхождению, Лурия был микробиологом. Как и Эвери, он бежал в Америку от ужасов войны. К тому моменту он работал

совместно с Максом Дельбрюком, занимавшим пост профессора биологии в Калифорнийском технологическом университете. В 1943 году Лурия и Дельбрюк разработали и провели эксперимент, продемонстрировавший, что генетическое наследование у бактерий осуществляется в соответствии со строгими эволюционными принципами. Это опыт стал краеугольным камнем современного дарвинизма. В тот же год Дельбрюк подружился с другим микробиологом, Альфредом Херши, который позднее напишет работу о ДНК вместе с Мартой Чейз. В письме Лурии Дельбрюк описывает Херши так: «Пьет виски вместо чая. Живет на лодке… Любит независимость». Трое ученых объединили усилия, сформировав так называемую фаговую группу. Позднее Дельбрюк рассказывал, что участники группы свободно и регулярно общались между собой, но не отчитывались друг перед другом о своих мыслях и действиях. Таким образом, два беженца из Европы смогли положить начало творческому движению, направленному к единой цели — раскрытию тайны генов.

Лурия, Дельбрюк и Херши задались интересными вопросами. Каким образом вирус проникает в бактерию? Как он размножается внутри? Делится ли он, как сама бактерия, отпочковываются ли от него дочерние вирусы? Или он имеет абсолютно иной механизм размножения? Представляет ли он собой сложный физический или химический процесс, который можно объяснить, используя уже известные принципы этих наук? Они надеялись разгадать тайну генов с помощью репродуктивной системы фагов. Сначала эта задача казалась им простой, но шли годы, опыт следовал за опытом, а они так и не приблизились к ответу.

До начала 1940-х годов ученые вроде Дельбрюка и Лурии считали вирусы простыми организмами. У них не было оснований думать иначе, так как большая часть вирусов настолько мала, что их не удавалось детально рассмотреть в обычный оптический микроскоп. Вирусы даже сравнивали с молекулами белка. Лурия, ошибочно упрощая ситуацию, определял вирусы как продолжения бактериального генома. Но после того как немецкая компания *Siemens* изобрела электронный микроскоп, ученый мир впервые смог увидеть даже мельчайшие вирусы (в том числе бактериофаги). Тут же стало видно, что они гораздо сложнее, чем изначально предполагали Лурия и Дельбрюк.

Многие фаги имеют цилиндрическую головку, под которой расположен узкий хвост такой же длины. Хвост заканчивается базальной пластинкой, к которой прикреплены волокна (фибриллы). Теперь, когда Дельбрюк и Лурия могли визуализировать процесс инфицирования бактерий-носителей, нечто показалось им странным. Вирусы не проходили

через клеточную стенку бактерий. Судя по всему, они прикреплялись к ней и впрыскивали внутрь клетки свой генетический материал. В 1951 году исследователь фагов Роджер Хэрриотт писал Херши: «Я представляю себе вирус как небольшой шприц, наполненный трансформирующим агентом». На основании этого описания Херши и Чейз провели собственный эксперимент и подтвердили, что все происходит именно так. Вирус действительно ведет себя как шприц: хвост и длинные фибриллы прикрепляются к стенке бактерии, и фаг вводит через нее свою ДНК, захватывая под контроль генетические механизмы бактерии. Геном вируса заставляет бактериальный геном создавать материал, необходимый для строительства дочерних вирусов. В результате инфицированная клетка становится чем-то вроде фабрики по их производству.

Благодаря этому открытию (а также его распространению на микробиологию и генетику) группа ученых (Дельбрюк, Лурия и Херши) получила в 1969 году Нобелевскую премию.

Но вернемся в 1947 год. Неуемная энергия и харизма Лурии и гений Дельбрюка оказали огромное влияние на юного Уотсона после его прибытия в Университет Индианы. Он все еще был захвачен тайной гена и надеялся, что сможет раскрыть ее, не прибегая к помощи физики или химии.

Из содержания бесед между Лурией и Уотсоном следует, что в Блумингтоне знали об открытии ДНК Эвери. Лурия встречался с ним в 1943 году, еще до публикации главной работы, и имел возможность подробно обсудить ее результаты. Он описывал Уотсону Эвери как очень скромного ученого, точно выражавшего свои мысли и любившего во время разговора закрывать глаза и почесывать лысую голову. «Он выглядел как химик, хотя на самом деле был доктором медицины», — добавлял Лурия. Позднее в «Двойной спирали» Уотсон писал, что Эвери выделил чистую молекулу ДНК и продемонстрировал, как наследственные признаки могут передаваться от одной бактериальной клетки к другой. Учитывая, что ученым было известно о присутствии ДНК в хромосомах всех типов живых клеток, «эксперименты Эвери показывали, что… все гены должны состоять из ДНК».

Осенью 1947 года Уотсон, которому на тот момент было всего 19 лет, записался на курсы Лурии по бактериологии и Мёллера — по генным мутациям, вызванным воздействием рентгеновских лучей. Ему пришлось выбирать — работать с дрозофилами вместе с Мёллером или с микробами под руководством Лурии. Уотсон предпочел второй вариант, хотя среди студентов ходили слухи о вспыльчивости итальянца. Через некоторое время

Уотсон сам перенял манеру общения учителя. Дельбрюк оставался для него героической фигурой, так как именно он подсказал Шрёдингеру идеи, которые затем легли в основу книги, вдохновившей юного ученого. Уотсон был счастлив, когда во время визита Дельбрюка в Блумингтон Лурия представил тому своего ученика.

Под руководством Лурии Уотсон писал докторскую работу о патологическом влиянии рентгеновских лучей на фаги, она была настолько скучной, что впоследствии он даже не упоминал ее в своей биографии. Однако даже это не поколебало интереса Уотсона к генам. Летом 1949 года, когда докторская работа уже близилась к завершению, он решил съездить в Европу. Лурия выбил для него у Национального научно-исследовательского совета стипендию Мерка — три тысячи долларов на первый год с возможностью возобновления. В мае следующего года, получив докторскую степень, Уотсон отплыл в Данию, где должен был изучать нуклеотиды под руководством биохимика Германа Калькара. Калькар был талантливым ученым, но ни гены, ни бактериофаги его не интересовали. Разочарованный Уотсон переключился на сотрудничество с другим датчанином, Оле Маалё, который работал над переносом ДНК, помеченной радиоактивными изотопами, от фагов к их потомкам.

Совершенно внезапно Калькар согласился принять участие в краткосрочном проекте исследовательского института зоологии в Неаполе и предложил Уотсону присоединиться. Несмотря на то что морская биология его интересовала мало, Уотсон с удовольствием согласился на путешествие, надеясь погреться на итальянском солнышке. К его разочарованию, Неаполь оказался сырым и промозглым, а в его комнате на шестом этаже дома, построенного в XIX веке, не было даже обогревателя. «Большую часть времени я проводил в прогулках по улицам и чтении журнальных статей, — рассказывал он. — Я мечтал раскрыть секрет гена, но ни одна более или менее приличная идея не приходила мне в голову».

В зоологическом институте он совершенно случайно попал на лекцию английского ученого Мориса Уилкинса. В обычных обстоятельствах подобная лекция вряд ли его заинтересовала бы, ведь анонсировалось, что большая ее часть будет посвящена биохимии белков. «Зачем мне слушать о скучных химических фактах, если химики еще ни разу не сказали ничего полезного о нуклеиновых кислотах?» Тем не менее Уотсон решился посетить мероприятие.

Уилкинс оказался высоким, неуверенным в себе и несколько вялым ученым в очках, и, казалось бы, его выступление должно было нагнать на Уотсона скуку. Однако этого не случилось. Во-первых, лекция была

прочитана понятным языком, а во-вторых, даже несмотря на застенчивую манеру разговора, Уилкинс знал свое дело. Внезапно ближе к концу лекции вниманием Уотсона завладел один из слайдов. На экране он увидел фотографию того, что Уилкинс назвал дифракционной картиной ДНК, полученной с помощью рентгеновского аппарата в лондонском Кингс-колледже. Позже Уотсон признавался, что понятия не имел о рентгеновской кристаллографии. Он ничего не понимал из того, что читал о ней в научных журналах, и считал большую часть заявлений «этих безумных кристаллографов» полной чушью.

И вот теперь Уилкинс походя сообщил ему, что перед ним — самое точное изображение ДНК, которое ему и его коллегам удалось получить путем рентгеновских исследований. В аудитории также присутствовал физик из Лидса Уильям Астбери, пионер дифракционного исследования биологических молекул и создатель первых рентгенограмм ДНК. Позднее Астбери подтвердил, что никому еще не удавалось сделать серию более точных изображений молекулы ДНК, чем те, которые продемонстрировал Уилкинс: «В литературе до этого не встречалось ничего подобного». Комментируя слайд, Уилкинс предположил, что ДНК может иметь кристаллическую структуру.

Уотсон был крайне возбужден: пророчество Шрёдингера сбывалось у него на глазах. Еще большее его восхищение вызвали рассуждения Уилкинса о том, что, поняв структуру ДНК, мы смогли бы объяснить, как работают гены. Уотсон начал задаваться вопросами. Кто этот интересный английский джентльмен и как бы присоединиться к его команде в Кингс-колледже?

*** * ***

На самом деле Морис Хью Фредерик Уилкинс не был англичанином, как предположил Уотсон. Он родился в Понгароа в Новой Зеландии, где его отец Эдгар Генри работал врачом. Предки Мориса были ирландцами: его дедушка по отцовской линии работал в Дублине директором школы, а по материнской — главой отделения полиции. Покинув Новую Зеландию, его семья сначала вернулась в Ирландию, а затем переехала в Лондон, где позднее доктор Уилкинс начал свою революционную работу в сфере общественного здравоохранения.

Еще в детстве Морис проявлял научное любопытство, которое и привело его в Кембриджский университет. Он получил степень бакалавра

физики, а затем написал докторскую работу под руководством Джона Туртона Рэндалла (позднее возведенного в рыцарское достоинство) — физика, который сыграл ключевую роль в создании радара во время Второй мировой войны.

Будучи аспирантом, вместе со своим учителем Уилкинс перешел в Университет Бирмингема, где они продолжили работу над радаром. А затем неожиданно Уилкинса отправили в США для участия в Манхэттенском проекте. Перед ним стояла задача выяснить, как очистить необходимые для реализации проекта изотопы урана, полученные из неочищенных источников, и сделать их пригодными для использования в атомной бомбе. В феврале 1944 года Уилкинс пересек Атлантику на корабле «Королева Елизавета» и оказался в Университете Беркли в Калифорнии, где и внес свой скромный вклад в создание атомной бомбы. Однако разрушение Хиросимы и Нагасаки оружием, которое он помогал создать, заставило Уилкинса мучиться угрызениями совести.

После войны Уилкинс вернулся в Англию и через некоторое время был назначен заместителем руководителя биофизического отделения Кингс-колледжа, основанного Советом медицинских исследований. Его бывший учитель Рэндалл занимал там же пост профессора физики. Задача нового отделения состояла в применении экспериментальных физических методов к важным биологическим задачам. Именно благодаря этому Уилкинс начал сотрудничать с Уотсоном и Криком и присоединился к ним в работе над молекулярным кодом ДНК. Кроме того, работа в Кингс-колледже привела к мучительному служебному роману с кристаллографом Розалинд Франклин.

Учитывая, как развиваются события в нашей истории, я хотел бы сделать паузу и поговорить о личности Уилкинса и ее влиянии на будущее. Судя по его запоздало опубликованной биографии, а также по воспоминаниям знакомых и коллег, Уилкинс был тихим человеком со строгими моральными правилами несколько квакерского толка. В детстве он был эмоционально близок со своей старшей сестрой Эйтни, которая учила его танцевать. Однако их общению пришел конец, когда у Эйтни развилась бактериальная инфекция, перешедшая в септицемию — передаваемое через кровь заболевание, вызывающее септический артрит суставов. Тяжелая болезнь ограничивала девочку в передвижениях и подвергала опасности ее жизнь (дело было до изобретения антибиотиков). Она много месяцев провела в больнице: с руками и ногами, подвешенными на растяжках, и вскрытыми суставами, из которых отсасывали гной. Бедняжка Эйтни выздоровела, но ее дружба с братом на этом закончилась. Этот травматический опыт мог сильно повлиять на его уверенность в себе,

в особенности в общении с женским полом.

Еще будучи студентом в Кембридже, он влюбился в Маргарет Рэмзи, но «не сумел должным образом проявить свое внимание». После того как Уилкинс признался ей в своих чувствах, на некоторое время повисло молчание, а затем Рэмзи вышла из комнаты. Во время своего пребывания в Беркли Уилкинс влюбился в художницу по имени Рут. Пара начала жить вместе, Рут забеременела, и через какое-то время они поженились, однако когда после окончания войны Уилкинс сообщил ей о своем желании вернуться в Англию, жена отказалась его сопровождать: «Однажды Рут сказала, что назначила мне встречу с юристом. Я прибыл в его контору и с ужасом узнал, что она хочет расторгнуть наш брак». Вскоре после развода Рут родила сына, и перед отъездом за океан Уилкинс навестил ее и ребенка в больнице.

Уилкинс признавался, что ему нелегко было преодолевать врожденную застенчивость и во время работы в Кингс-колледже он периодически прибегал к помощи психотерапевта. Впоследствии ему удалось встретить женщину по имени Патрисия, которая сумела разглядеть за стеснительностью Уилкинса чуткую душу. Они поженились и были счастливы в семейной жизни вместе со своими четырьмя детьми. Даже у угрызений совести, которыми терзался Уилкинс после Манхэттенского проекта, имелись положительные последствия. Перед его отъездом из Беркли один из коллег пришел ему на помощь. Уилкинс писал: «Он увидел, что я ищу какой-то новый путь, и дал мне почитать недавно вышедшую книгу с амбициозным названием “Что такое жизнь?”».

4. Парочка неудачников

Фрэнсис говорил без конца… Он не останавливался, пока не уставал или пока идея ему не надоедала. А так как мы надеялись, что именно обсуждение поможет нам найти структуру ДНК, Фрэнсис подходил нам идеально.

Джеймс Уотсон

Есть некоторая ирония в том, что Морис Уилкинс оказался в Неаполе совершенно случайно. Он заменял Рэндалла, который согласился прочесть лекцию, но затем не смог на нее приехать. Если бы выступление Рэндалла состоялось, он вряд ли включил бы в него слайд с изображением ДНК или описал бы его со ссылками на книгу Шрёдингера. Лекция, которая так потрясла Уотсона, была посвящена физико-химической структуре крупных биологических молекул, в основном белков, состоящих из тысяч атомов. Главное фото в презентации было сделано Уилкинсом совместно с магистрантом Реймондом Гослингом по технологии, называемой рентгенодифракцией. Эта методика особенно хорошо подходит для поиска повторяющихся молекулярных паттернов, которые характерны для кристаллов, поэтому иногда ее еще называют рентгеновской кристаллографией.

Уотсон вспоминает: «Внезапно химия показалась мне очень интересной». До этого момента Уотсон понятия не имел, что гены могут кристаллизоваться. Для кристаллизации вещество должно иметь упорядоченную атомную структуру, похожую на решетку. Молодой ученый, казалось, свободно перескакивал от одной интересной темы к другой. Он был импульсивен, нетерпелив, в высшей степени прямолинеен, но постоянно двигался навстречу новым приключениям.

«Я тут же начал раздумывать над тем, как присоединиться к команде Уилкинса, работающей с ДНК». Выполнить эту задачу Уотсону не удалось, однако волей случая его пути пересеклись с еще одним кристаллографом — Максом Перуцем, работавшем в Кавендишской лаборатории Кембриджского университета.

Кавендишская лаборатория — это всемирно известный физический факультет, основанный в XIX веке и названный в честь британского физика

и химика Генри Кавендиша. Одним из создателей и первых профессоров факультета был Джеймс Клерк Максвелл, разработавший теорию электромагнетизма. Пятым по счету кавендишским профессором и директором лаборатории на момент прибытия в нее Уотсона был лауреат Нобелевской премии Уильям Лоуренс Брэгг, сменивший на директорском посту лорда Эрнеста Резерфорда, еще одного нобелиата и первого физика, которому удалось расщепить атом. Брэгг, австралиец по происхождению, в 1915 году получил вместе со своим отцом премию по физике за использование рентгеновских лучей в анализе физико-химической структуры кристаллов. Проходя через упорядоченную атомную решетку кристалла, рентгеновские лучи изгибаются. На фотографическую пластину проектируются не изображения самих атомов, а траектории лучей, отразившихся от них. Точно такое же явление, называемое *дифракцией*, возникает при прохождении света сквозь воду. Проходя через структуру со случайным расположением атомов, рентгеновские лучи рассеиваются хаотично, не формируя паттерн. Но в структуре, атомы которой расположены упорядоченно и создают решетку (например, в кристалле), рентгеновские лучи отражаются предсказуемым образом и попадают на фотографическую пластину. На основании полученной дифракционной картины можно узнать атомную структуру исследуемого объекта.

Отец и сын Брэгги, работавшие вместе в Университете Лидса, построили первый рентгеноспектромер, позволивший ученым заняться атомной структурой кристаллов. В 22 года Брэгг-младший, стипендиат Колледжа Тринити в Кембридже, разработал математическую систему, названную законом Брэгга, которая позволила исследователям рассчитывать положение атомов в кристалле, используя дифракционную картину. На момент появления в лаборатории Уотсона Брэгг переключился на изучение структуры белков. Именно потенциальные возможности, которые открывала рентгенография белков, и привлекли в Кавендишскую лабораторию Макса Перуца.

Перуц родился в Вене в еврейской семье. Он был вынужден покинуть родину, осел в Англии и занялся исследованиями в Кавендишской лаборатории. Перуц под руководством Брэгга написал докторскую работу и посвятил большую часть профессиональной карьеры анализу макромолекулы гемоглобина — сложного железосодержащего белка, который придает красный цвет эритроцитам. Гемоглобин связывается с кислородом, обеспечивая его перенос к тканям. Еще одним сотрудником Кавендишской лаборатории был необычный молодой ученый Фрэнсис Крик. Этот англичанин в 21 год получил степень бакалавра физики в

Университетском колледже Лондона. Война и искренняя ненависть к предмету своих докторских исследований (предполагалось, что он должен изучать вязкость воды при высоких температурах) заставили его искать новый источник вдохновения и, как и в случае Уотсона, им стала книга Шрёдингера. Как отмечал сам Крик, «в ней говорилось, что биологические проблемы можно рассматривать с точки зрения физики».

Но как именно? На тот момент Крик еще не был нстолько убежден в правоте открытий Эвери, как Уотсон. Вслед за Шрёдингером он скорее склонялся к белковой гипотезе. Но его, как и Уотсона, поразила предложенная Шрёдингером концепция «кодовой записи». Как же он мог развить идею апериодического кристалла?

Простые кристаллы, например хлорид натрия (каменная соль), не могли бы стать хранилищем для того огромного объема памяти, который занимает генетическая информация, так как их ионы организованы в форме повторяющегося, или регулярного, паттерна. Шрёдингер предполагал, что «чертеж жизни» должен представлять собой вещество, обладающее правильностью кристалла, но при этом имеющее длинную нерегулярную цепочку компонентов. Такая химическая структура позволила бы ему хранить информацию в форме генетического кода. Очевидными кандидатами на роль апериодического кристалла были белки, информация в которых могла бы кодироваться разнообразными последовательностями аминокислот. Но теперь, когда открытие Эвери было подтверждено Херши и Чейз, в качестве молекулярной основы гена была утверждена ДНК. Внезапно перед учеными открылись новые перспективы понимания основ биологии и медицины.

Неопытному Крику удалось пробиться в Кавендишскую лабораторию благодаря удаче и интуиции Перуца. По воспоминаниям последнего, Крик появился в лаборатории в 1949 году и на тот момент не имел совершенно никакой научной репутации: «Он просто пришел к нам, мы поговорили, и нам с Джоном Кендрю он понравился». Итак, просто благодаря своей располагающей манере общения и странному процессу отбора Крик начал работать в Кембридже под руководством Брэгга, Перуца и Кендрю над физическими аспектами биологии (тем, что сегодня мы называем молекулярной биологией).

В 1934 году Джон Десмонд Бернал, ирландец еврейского происхождения и студент Брэгга-старшего, впервые доказал, что даже сложные органические молекулы вроде белков можно исследовать рентгенодифракционным методом. Бернал окончил Кембридж со степенями в математике и естественных науках, был назначен ассистентом

Брэгга в Кавендишскую лабораторию в 1927 году, а в 1934 году стал заместителем директора. Вместе с Дороти Ходжкин он одним из первых использовал кристаллографию для изучения органических веществ (веществ, входящих в состав биологических структур), включая воду, витамин B_1, вирус табачной мозаики и пищеварительный энзим пепсин. Это был первый белок, исследованный в Кавендишской лаборатории подобным образом. Когда Макс Перуц приехал из Вены в 1936 году, он применил методы Бернала для изучения гемоглобина.

К тому моменту как в лаборатории появился Крик, сэра Уильяма Брэгга уже сменил сэр Лоуренс Брэгг, а Джон Кендрю и Макс Перуц развили достижения Бернала в своей «ужасающей» работе о цепной структуре белков. Пришло время узнать нечто необычное о Фрэнсисе Крике, что Перуц заметил во время их первой встречи. Крик обладал огромным любопытством, с жадностью поглощал научные знания, очень много читал, а его ум мог вместить огромное количество фактов из самых разных дисциплин. Прибыв в Кавендишскую лабораторию, он первым делом ознакомился с трудами своих руководителей. Несмотря на молодость, Крик проанализировал их работы внимательно и критично, начиная с базовых принципов. В конце первого года работы на факультете Крик представил свою критику на семинаре, в качестве названия для которого он выбрал строчку из Китса «Страх погони». Он начал семинар с 20-минутного обзора недостатков, которые обнаружил в методах работы факультета, а затем перешел к «безнадежному несовершенству» всего исследования структуры молекулы гемоглобина. Как мы помним, изучение гемоглобина с помощью рентгеновских лучей было главной целью работы Перуца. Брэгг пришел в ярость от наглости молодого коллеги, но Перуц впоследствии признал правоту Крика и подтвердил, что белки действительно имеют гораздо более сложное строение, чем предполагалось изначально. Неугомонный и чрезвычайно любознательный Крик оказался не самым приятным, а порой и прямо-таки неудобным приобретением для лаборатории. Но пока Брэгг и Перуц бились над загадкой структуры белка, Крика гораздо больше интересовали тайны генов.

По словам Крика, на рубеже 1949–1950 годов он еще не осознавал, что генетическим материалом является ДНК. Он знал, что, согласно исследованиям Барбары Макклинток и других ученых, гены располагались вдоль хромосом в виде линейных цепочек, и белки, которые должны были представлять собой результаты экспрессии генов, также имели подобное расположение, несмотря на их длину и сложность. Следовательно, должен

был существовать какой-то логический механизм превращения одного в другое. К 1951 году, после двух лет работы в Кавендишской лаборатории, Крик осознал, что ищет ответ на две разные загадки, не обязательно связанные между собой: как именно гены воспроизводят сами себя и как линейные структуры генов выражаются в линейных структурах белков.

Начитанному и жадному до знаний Крику требовалось то, что Джадсон назвал катализатором. В 1951 году такой катализатор появился в форме неловкого, но такого же любопытного Уотсона. С первой их встречи стало очевидно, что между двумя учеными возникло редкое рабочее единение, союз двух чудаков, оказавшийся гораздо более продуктивным, чем сумма их индивидуальных усилий. Тем не менее это партнерство чудом избежало провала.

* * *

Как вы помните, Уотсон был самым юным из своих коллег. Он лишь недавно получил докторскую степень и приехал в лабораторию Калькара на средства стипендии Мерка, учрежденной Национальным научно-исследовательским советом США. Все условия его работы в Европе были тщательно прописаны в Штатах, но прямо сейчас он собирался нарушить все обязательства, отказаться от работы в Дании и следовать за своими эфемерными мечтами в Англию, где он никогда не был и не имел ни единого знакомого. Импульсивный и упрямый Уотсон впоследствии признавался, что его мысли были заняты только вопросами о единственной фотографии ДНК. Он попытался поговорить с Уилкинсом в Неаполе после лекции, на автобусной остановке по дороге на экскурсию в Пестум. Он даже хотел попробовать воспользоваться приездом своей сестры Элизабет, которая прибыла из Штатов, чтобы посмотреть Италию. Морис Уилкинс и Элизабет оказались за обедом за одним столом, и Уотсон, расценив это как шанс, подсел к ним, чтобы познакомиться с Уилкинсом. Однако тот тут же ушел, так как природная скромность не позволяла ему мешать общению брата и сестры.

Несмотря на крушение планов, Уотсон не собирался отказываться от своего нового интереса: «Через некоторое время я забыл Мориса, но не его фотографию ДНК».

Уотсон на несколько дней остановился в Женеве, чтобы пообщаться со швейцарским исследователем фагов Жаном Вейгле. Разговор еще больше распалил его интерес, когда Вейгли сообщил Уотсону, что известный

американский химик Лайнус Полинг частично разгадал загадку белковой структуры. Вейгле присутствовал на лекции Полинга, который, как и Брэгг в Кембридже, работал над рентгеновским анализом молекул белка. Совсем недавно Полинг объявил о том, что белки имеют уникальную и прекрасную трехмерную форму, которую он назвал альфа-спиралью. К моменту возвращения Уотсона в Копенгаген уже вышла публикация Полинга об этом открытии. Уотсон прочитал статью несколько раз. Он очень мало знал о рентгеновской кристаллографии, и это мешало ему понять публикацию полностью. Химическая и физическая терминология, которую использовал Полинг, была так далека от него, что он понимал суть написанного лишь в общих чертах. Реакция Уотсона на статью Полинга была такой по-детски наивной, что сегодня это кажется трогательным: он начал представлять первые строки своей собственной работы, в которой он когда-нибудь напишет об открытии структуры ДНК или об ином столь же значимом научном озарении.

Но что нужно сделать, чтобы эта мечта стала реальностью? Для начала Уотсону следовало узнать побольше о рентгенодифракции. Этим нельзя было заняться в Калтехе, ведь Полинга вряд ли заинтересовал был биолог без капли математических знаний. Лондон тоже исключался из-за равнодушия Уилкинса. Уотсон задумался о Кембридже, где, насколько ему было известно, человек по имени Макс Перуц проводил кристаллографические исследования белка крови гемоглобина.

«Тогда я написал Лурии о своем новом увлечении…»

В 1951 году научный мир был меньше, чем сегодня, но даже тогда мысль о том, что молодой импульсивный ученый может по просьбе своего наставника оказаться в лучшей лаборатории Англии и начать работу над исследованиями в области, о которой он не имеет ни малейшего представления, казалась слишком оптимистичной.

Поразительно, но Лурии это удалось. Он совершенно случайно встретился с коллегой Перуца Джоном Кендрю на небольшой конференции в Энн-Арборе в штате Мичиган. Оба ученых тут же почувствовали, как между ними зарождается дружба и профессиональное единение. Еще одно совпадением состояло в том, что Кендрю искал лаборанта для изучения структуры миоглобина — мышечного белка, содержащего железо и способного, как и гемоглобин, переносить кислород.

Уже дважды за свою короткую карьеру молодой Уотсон совершал прыжок в неизвестное, но неизменно приземлялся на ноги — сначала в Блумингтоне под патронажем Лурии и Дельбрюка, двух основателей фаговой группы, а теперь, через Лурию и Кендрю, в Кембриджской

лаборатории Макса Перуца. Прибыв в лабораторию, Уотсон стал подчиненным сэра Лоуренса Брэгга, создателя метода рентгеновской кристаллографии. Это соединило его с будущим партнером в изучении ДНК Фрэнсисом Криком, а за счет связей между Кембриджем и рентгенографической лабораторией в Кингс-колледже — с Морисом Уилкинсом и молодой ученой Розалинд Франклин, которые работали над получением дифракционной картины ДНК.

5. Тайна жизни

Мне кажется, что в то время в глазах научного сообщества они [Крик и Уотсон] выглядели как две бабочки, порхающие вокруг: много ярких идей и ни капли серьезности. Сейчас, оглядываясь назад, нетрудно понять, как мы ошибались.

Морис Уилкинс

На первых страницах своей короткой, остроумной и до беспощадности честной автобиографии Джеймс Уотсон вспоминает о случайной встрече с Уилли Сидсом, которая произошла в 1955 году у подножия ледника в Швейцарии. Это произошло через два года после публикации работы об открытии ДНК. Уотсон и Сидс были знакомы — Сидс работал вместе с Морисом Уилкинсом и исследовал оптические свойства волокон ДНК. Уотсон ожидал вежливой беседы, но Сидс всего лишь буркнул: «Как поживает честный Джим?» Судя по всему, эта история глубоко задела Уотсона, так как он не только запомнил ее, но даже подумывал назвать автобиографию «Честный Джим». Правда, впоследствии он остановился на более описательном варианте — «Двойная спираль». Возможно, бывший коллега сомневался, имеет ли Уотсон право считаться одним из первооткрывателей секрета жизни.

Уотсон вспомнил, как несколько лет назад встречался с Уилли Сидсом в Лондоне. В то время, по его словам, «ДНК все еще была загадкой, над которой билось множество умов… Как один из победителей этой гонки я знал, что за ней лежала совсем не простая история, по крайней мере, не такая, как ее подавали газеты». И действительно, реальность была куда любопытнее. Например, его партнер по исследованиям Фрэнсис Крик признавал, что ни он, ни сам Уотсон не должны были работать с ДНК. Удивительно и то, что до самого дня открытия ни Крик, ни Уотсон не внесли никакого вклада во множество научных тем и обсуждений, которые, будучи совмещенными друг с другом, как кусочки удивительной трехмерной головоломки, впервые в истории выявили молекулярную природу ДНК.

Приезд Уотсона в кембриджскую лабораторию был образцовым примером английского гостеприимства с его полным отсутствием

формальностей. Молодой ученый прибыл в кабинет Перуца прямо с железнодорожной станции. Уотсон волновался, что почти ничего не знает о рентгеновской дифракции, но Перуц тут же его успокоил. И Перуц, и Кендрю были химиками по образованию, но тем не менее пробились в эту область науки. Уотсону нужно было всего лишь прочесть пару статей, чтобы ознакомиться с основами темы. На следующий день Уотсона представили седому сэру Лоуренсу, который дал ему формальное разрешение на начало работ под своим руководством. Затем Уотсон вернулся в Копенгаген, чтобы собрать вещи и рассказать Герману Калькару о своей удаче. Кроме того, он написал в Вашингтон в офис, занимающийся распределением стипендии Мерка, чтобы сообщить о смене планов. Через десять дней после возвращения в Кембридж он получил ужасное известие. Новый директор стипендиального фонда Мерка требовал, чтобы Уотсон отказался от своих планов, так как он не обладал достаточной квалификацией для работы кристаллографом. Ему предписывалось ехать в Стокгольм и заняться там физиологией клеток. Уотсон решил еще раз обратиться к Лурии.

Разумеется, Уотсон не собирался выполнять новые инструкции. Даже в самом худшем случае он мог бы прожить еще целый год на тысячу долларов, оставшуюся от прошлогодней стипендии. Когда хозяйка квартиры, которую снимал Уотсон, выгнала его, ему помог Кендрю, выделив молодому коллеге в своем доме крошечную комнату, где постоянно было очень сыро, а древний электрический обогреватель не справлялся с влажностью. Пускай подобное жилье открывало прямую дорогу к туберкулезу, этот вариант был все-таки лучше, чем те, которые Уотсон мог бы себе позволить в бедственном положении. Кроме того, он обнаружил для себя источник утешения: «Я понял, как интересно может быть разговаривать с Фрэнсисом Криком».

И они начали разговаривать. Крик вспоминал об этом так: «Мы с Джимом тут же нашли общий язык, частично благодаря тому, что у нас оказались общие интересы, а частично, как я подозреваю, из-за определенного юношеского запала, беспощадности и нетерпимости к глупости, которая присутствовала в обоих из нас». В результате бесед, продолжавшихся по два-три часа в день в течение двух лет, была раскрыта самая важная тайна в истории биологии — молекулярная основа наследственности.

Для того чтобы понять, как это произошло, нам нужно проанализировать несколько базовых условий. Во-первых, у нас есть двое молодых и амбициозных ученых (Уотсону на этот момент всего 23 года,

Крику — 35), которые невероятно умны и стремятся к высочайшим научным достижениям. Уотсон заинтересован, если не одержим, структурой ДНК и потенциальным объяснением механизмов работы генов и хранения наследственного материала с ее помощью. Крик имеет немного другие интересы, но это различие очень важно. Его привлекает не ДНК, не гены сами по себе, но роль ДНК в объяснении того, как загадочные молекулярные коды (апериодические кристаллы) Шрёдингера не только сохраняют наследственную информацию, но и передают ее между собой от генов к другим апериодическим кристаллам, которые определяют структуру белка.

Впоследствии Крик вспоминал, как Уотсон приехал в лабораторию в начале октября 1951 года. В то время он вместе со своей второй женой, француженкой Одиллией, жил в крошечной ветхой квартирке с зеленой дверью, доставшейся ему от семьи Перуцев. Квартира была удобно расположена в центре Кембриджа в нескольких минутах ходьбы от Кавендишской лаборатории. Это было все, что Крик мог себе позволить на свою исследовательскую стипендию. «Зеленая дверь», как называли эту квартиру, состояла из мансарды, нависавшей над домом торговца табаком, «двух с половиной комнат» и небольшой кухни, в которую нужно было подниматься по крутой лестнице на заднем дворе дома того же табачника. Две комнаты использовались как гостиная и спальня Крика и Одиллии, а еще половина была отдана сыну Крика Майклу (от первого брака с Рут Дорин) и использовалась, когда тот возвращался домой из школы. Комната для умывания и туалет находились на лестничной площадке, а ванна с откидной крышкой стояла прямо в кухне.

Однажды Перуц внезапно привел в эту квартиру Уотсона. Крика в этот момент не было дома, но Одиллия рассказала ему, что заходил Макс вместе с «молодым лысым американцем». На самом деле Уотсон был подстрижен «под бокс», но в Англии того времени такой стиль был неизвестен. Уотсон и Крик встретились через пару дней: «Я помню, как мы разговаривали в первые дни знакомства — просто болтали обо всем на свете».

Оба ученых были на мели, но деньги мало их интересовали. Важен был лишь возникший между ними глубоко личный интеллектуальный союз. Крик привнес в него страсть к решению сложных задач и несколько высокомерную веру в то, что даже у такой серьезной проблемы, к которой они готовы были приступить, имеется ответ. Уотсон, мало знавший о рентгеновской кристаллографии, поделился огромным количеством знаний о способах работы генов — плодами бактериологических исследований Лурии и Дельбрюка. Впоследствии Перуц утверждал, что появление

Уотсона в Кавендишской лаборатории именно в это время было большой удачей, так как оно буквально гальванизировало Крика, а также добавило экзотический на тот момент генетический аспект к преобладавшим в лаборатории физике и химии. Кроме того, несмотря на разницу в образовании, Крик и Уотсон с одинаковым любопытством относились к загадке, лежащей в самой основе биологии. Буквально с первой встречи они были готовы совместно разгадать тайну гена.

Первым шагом было осознание того, что ответ заключается в ДНК. Если говорить точнее, Уотсон и Крик поняли, что химическая структура должна каким-то образом отражать функцию. А значит, для того, чтобы раскрыть эту тайну, требовалось знать трехмерную структуру ДНК. Однако ее форма была неизвестна ученым того времени. На тот момент Крик и Уотсон не имели о структуре ДНК даже самого туманного представления.

Научным открытиям обычно предшествует длительная лабораторная работа. Каждая крупица знаний добывается с трудом из нескольких (или гораздо большего количества) источников. Во многом поиски ответа на загадку наследственности происходили именно так. Но Уотсон и Крик отказывались идти по пути скучных лабораторных экспериментов и постепенного накопления информации, предоставляя это делать другим. Еще одним важным ингредиентом научного успеха, на котором строился симбиоз Уотсона и Крика, было творческое начало — дар, который играет в науке такую же огромную роль, как и в искусстве.

Во внутренней иерархии лаборатории Крик и Уотсон считались наименее продуктивными. Крик писал: «Я был всего лишь лаборантом, а Джим — и вовсе просто гостем». Они много читали, усваивая результаты тяжелого труда других, разговаривали без конца, думали вслух, проверяли идеи и знания друг друга на прочность. Крик очень часто играл роль адвоката дьявола. Они так много сплетничали и обсуждали, что, несмотря на отсутствие свободных помещений в Кавендишской лаборатории, им даже выделили отдельную комнату, чтобы они не мешали работе старших коллег. Рентгеновская лаборатория с ее тяжелым оборудованием и средствами защиты от радиации располагалась в подвале. Джим и Фрэнсис часто дешево, но весело обедали «пастушьим пирогом» или сосисками и бобами в местном пабе *The Eagle* — грязноватом заведении в мощеном закоулке. Их научные дебаты обычно не останавливались и здесь.

О ДНК они знали очень мало, и ситуация еще больше усложнялась тем, что Крик полагал большую часть информации о связи ДНК и наследственности неверной. Именно это отношение и привело к возникновению проблем с Брэггом, ведь оно означало, что Крик не

доверяет результатам работы старших товарищей по лаборатории. Но настоящей причиной злости Брэгга было открытие химиком Полингом альфа-спирали белка. Крик был уверен, что неудача Кавендишской лаборатории объяснялась результатами более ранних экспериментов с рентгеновским анализом кератина, белка кожи, который также является основным составляющим веществом человеческих ногтей и когтей у животных. Разговор, который впоследствии вспоминал Крик, демонстрирует его образ мышления: «Я пытаюсь сказать, что [так называемые] свидетельства могут быть крайне ненадежными, и поэтому их нужно использовать по минимуму. У нас есть три или четыре факта, и мы не знаем, на какой из них можно положиться…[Что если мы] отбросим вот этот… Тогда можно посмотреть на остальные и попытаться их интерпретировать».

* * *

Уотсон начал работу в Кавендишской лаборатории в 1951 году, когда Лайнус Полинг опубликовал свою работу об альфа-спирали белка. Это открытие так потрясло Уотсона, что в течение всего времени работы с Криком над структурой ДНК он постоянно озирался на Полинга.

И у него были все основания считать того своим главным конкурентом. Полинг, получивший Нобелевскую премию по химии в 1954 году, уже превозносился историками науки как один из самых влиятельных химиков на свете. Его лучшей (хотя и не единственной блестящей) идеей стало применение квантовой теории к химическим связям атомов в молекулах, в частности, в сложных органических соединениях — кирпичиках, из которых выстроена сама жизнь.

XX век стал временем поразительных достижений в астрономии. Ученые исследовали звезды, галактики и черные дыры, узнали о существовании сил, управляющих Вселенной. Столь же важными, хотя и не нашедшими такого широкого признания у общественности, были достижения химиков и биохимиков в изучении микромира атомов и молекул. Атомы в молекулах жизни соединяются между собой двумя типами связей. Один из них называется ковалентной, а второй — водородной связью. Полинг применил к силам, участвующим в формировании этих связей, принципы квантовой механики.

Перед нами не стоит задача постичь сложные математические основы прикладной физики — нам нужно понять лишь базовые механизмы. Проще

всего разобраться с ними на примере знакомой всем нам молекулы воды.

Всем известно, что химическая формула воды — H_2O. Это означает, что молекула воды состоит из одного атома кислорода и двух атомов водорода. Но как они связываются между собой, формируя стабильное вещество, с которым мы сталкиваемся ежедневно? Молекулу воды можно сравнить с планетой (атом кислорода), вокруг которой вращаются две луны (атомы водорода). Пользуясь такой моделью, легко представить, как сила гравитации удерживает водородные луны на орбитах вокруг кислородной планеты. В молекулярных масштабах сила, притягивающая два атома водорода к атому кислорода, называется ковалентной связью. Если мы рассмотрим атом на ультрамикроскопическом уровне, то увидим, что в ядре каждого атома водорода содержится один положительно заряженный протон, а вокруг ядра вращается один отрицательно заряженный электрон. Ядро атома кислорода содержит восемь положительно заряженных протонов, а по орбитам вокруг него движутся восемь электронов с отрицательным зарядом. Эти электроны расположены на двух орбитах: два — на внутренней и шесть — на внешней. При формировании молекулы воды два электрона, вращающиеся вокруг ядер атомов водорода, совмещаются с двумя из шести электронов, находящихся на внешней орбите атома кислорода. Спаренные электроны продолжают притягиваться к протонам своих ядер и, таким образом, оказываются соединенными как с ядрами атомов водорода, так и с ядром атома кислорода. Такое совмещенное притяжение формирует стабильную ковалентную связь между двумя атомами, точно так же, как и сила гравитации создает стабильные орбиты двух лун, вращающихся вокруг нашей воображаемой кислородной планеты.

Водородные связи действуют по-другому. Снова возьмем для примера молекулу воды, но теперь рассмотрим взаимодействие между самими молекулами. Между молекулами, содержащими водород и более тяжелые атомы, например азот, кислород или фтор, возникают силы притяжения, более слабые и менее стабильные, чем ковалентные связи. Молекулы воды состоят из водорода и кислорода, поэтому между ними формируются водородные связи. Плотность связей между молекулами объясняет разницу между водой в газообразной (пар), жидкой и твердой (лед) форме. Когда вода находится в твердом состоянии, ее молекулы, соединенные водородными связями, формируют нечто вроде кристалла. В жидкой воде водородные связи могут соединять разное количество молекул. В паре за счет добавления дополнительной тепловой энергии водородные связи

разрываются, в то время как ковалентные связи, скрепляющие атомы внутри молекул, остаются неизменными.

Итак, водородные связи слабы и нестабильны при нагревании, а на ковалентных связях оно не отражается. Такие же два типа связей присутствуют в структуре органических соединений, например белков. Кроме того, они важны и для понимания строения ДНК.

За период с 1927 по 1932 год Полинг опубликовал около 50 научных работ, в которых описывал проведенные им дифракционные исследования, совмещенные с теоретическими расчетами в области квантовой механики. Эти исследования позволили ему вывести пять правил, известных сейчас как правила Полинга и позволяющих ученым предсказывать характер связей, соединяющих атомы в молекулах. Как минимум три из этих правил были основаны на трудах Брэгга, и подобное присвоение чужих результатов повергало того в ярость. Вражда между двумя учеными была неизбежна. Труды Полинга в области химических связей были настолько необычными, что в 1954 году он удостоился Нобелевской премии. Новый уровень понимания позволил Полингу точно визуализировать форму и параметры молекул в трехмерном пространстве. В Калтехе Полинг применил свои знания вместе с технологиями рентгеновской дифракции, разработанными Брэггом, к крупным белковым молекулам. Например, он доказал, что молекула гемоглобина (предмет исследований Перуца) меняет физическое строение после присоединения или утраты атома кислорода. На этом Полинг не остановился, и его исследования молекулярной структуры белков продолжились.

Первые рентгеновские изображения волокнистых белков были получены за несколько лет до этого в университете Лидса Уильямом Томасом Астбери, физиком, присутствовавшим на лекции Уилкинса в Неаполе. Именно на них строились предположения, которые Крик подвергал сомнению в Кавендишской лаборатории. В течение многих лет Полинг пытался применить квантовые расчеты к рентгенограммам Астбери, но результаты никак не сходились. Ему и двум его коллегам, Роберту Кори и Герману Брэнсону, потребовалось 14 лет, чтобы достичь желаемого прорыва.

Базовая структура всех белков строится на основе аминокислотного кода, «буквами» которого являются двадцать разных аминокислот. Химические связи, соединяющие аминокислоты в первичную цепь, называются пептидными связями. Полинг и его коллеги увидели, что пептиды соединяются между собой в двухмерной плоскости (такая связь называется плоскостной). Из-за устаревшего оборудования Астбери сделал

серьезную ошибку при создании рентгенограмм: молекулы белков на них отклонились от естественных плоскостей, что затрудняло математическую экстраполяцию их структуры. Исправив ошибку Астбери, Полинг обнаружил, что по мере роста цепочки аминокислот формирующаяся базовая структура белка начинала напоминать витую пружину, закручивающуюся вправо, — так называемую альфа-спираль. Это открытие поразило Уотсона, вернувшегося из Неаполя.

В это время в Кембридже сэр Лоуренс Брэгг был крайне разочарован, что группа Полинга обошла его сотрудников и первой открыла структуру белка. Хотя у этой ситуации была и обратная сторона: Перуц использовал открытие Полинга, чтобы переоценить всю свою работу над молекулой гемоглобина. Эта переоценка в итоге помогла ему раскрыть структурную тайну гемоглобина и обеспечила получение Нобелевской премии по химии в 1963 году. Работа Полинга также заставила насторожиться Уотсона. Сразу по прибытии в Кембридж он понял, что у них с Криком имеется весьма знающий и могущественный соперник в гонке за следующим открытием — трехмерной структурой ДНК.

* * *

Как отмечал Крик в ежедневных беседах и дискуссиях с Уотсоном, их главная проблема состояла в том, что они не могли полагаться на полученные Полингом результаты. «Данные могут быть ложными. Данные могут увести тебя в неверном направлении», — говорил он. Скептически глядя на общепринятые экспериментальные данные, Уотсон и Крик попытались создать свою физическую модель. Иными словами, они полагались на существующую информацию в той же степени, что и на творческие порывы собственного воображения.

Партнеры начали задаваться вопросом, может ли ДНК, как и белки, иметь спиральную структуру. В частности, Уотсон предлагал воспользоваться методом Полинга, который любил строить трехмерные модели изучаемых молекул. Для этого, как и Полингу, им нужно было задуматься об атомной структуре ДНК и собрать своего рода сложную трехмерную головоломку из атомов и связей между ними. Ученые знали, что в состав молекулы ДНК входят четыре нуклеотида (гуанин, аденин, цитозин и тимин), а также молекула сахара рибозы и неорганическое вещество фосфат. Составив их вместе в правильном порядке, Уотсон и Крик должны были прийти к разгадке занимавшей их тайны.

Теперь перед Уотсоном и Криком стояли два важных вопроса. Во-первых, если ДНК имеет спиралевидную структуру, то какая именно спираль имеется в виду. Во-вторых, как именно в подобное строение вписывается молекула фосфата. Фосфат кальция входит в состав костей, раковин и известняка — камня, сформировавшегося из останков древних морских организмов. Присутствие фосфата указывало на укрепление цепочки ДНК, на своего рода химические «леса», или, может быть, ось. Но как она может располагаться относительно пока неизвестной нам спирали? Где и как в этой структуре появляется сахар? Сам код, очевидно, должен записываться нуклеотидами, играющими роль букв. Каждый ингредиент важен сам по себе. Но каким образом они объединялись в более или менее осмысленное целое?

Ответ на этот вопрос могли подсказать дифракционные паттерны. А значит, Уотсону и Крику требовалась помощь Мориса Уилкинса и Розалинд Франклин (Рози, как Уотсон называет ее в своей автобиографии), которые проводили рентгенологические исследования волокон ДНК в лондонском Кингс-колледже.

* * *

Розалинд Элси Франклин родилась в 1920 году в Лондоне в богатой еврейской семье. С раннего детства она была смышленой и настойчивой — в самом деле, имела хорошие научные задатки. Кроме того, она обладала боевым, если не агрессивным характером, который не всегда был полезен, учитывая, как предвзято тогда относились к евреям и женщинам в высшем образовании и науке. Не помогало и то, что отец, человек с таким же взрывным темпераментом, не одобрял ее попыток сделать карьеру в науке. На второй год пребывания Розалинд в кембриджском Ньюхэм-колледже он, угрожая урезать содержание, потребовал, чтобы она бросила учебу и занялась практической работой для помощи стране в военное время. Только при поддержке матери и тетушки Розалинд смогла успокоить отца и продолжить обучение.

Франклин занималась физической химией, и ее учебный курс включал лекции, множество материалов для чтения, лабораторные эксперименты в области физики и химии, а также математику, применимую ко всем этим отраслям знания. Одним из обязательных текстов для студентов была работа Лайнуса Полинга «Природа химической связи».

Молодая Розалинд была очень разочарована, когда получила вторую, а

не первую степень бакалавра наук в 1941 году. Тогда женщины-ученые сталкивались с такой дискриминацией, что ей и другим выпускницам Ньюхэм-колледжа пришлось ожидать формального присвоения степени до 1947 года, все это время оставаясь в полном неведении относительно того, произойдет ли это когда-нибудь.

Как и Фрэнсис Крик, во время Второй мировой войны Франклин работала на национальную армию. В рамках своей докторской работы она изучала плотность и пористость угля для определения эффективности разных его типов в качестве топлива. После окончания войны она продолжила труды в этом направлении в Государственной центральной лаборатории химических исследований в Париже под руководством Жака Меринга. Он и познакомил Розалинд с рентгеновской кристаллографией, которую применял для изучения волокон, например искусственного шелка. Меринг выглядел как «типичный соблазнительный француз» с «высокими татарскими скулами, зелеными глазами и волосами, залихватски зачесанными поверх залысин». Тем не менее Розалинд с удивлением обнаружила, что он был евреем. Судя по всему, молодая и все еще наивная девушка влюбилась в Меринга. На тот момент он был женат, но его жены «нигде не было видно».

Бренда Мэддокс, одна из биографов Франклин, обращает внимание на то, что самые творческие работы и продуктивные исследования удавались Розалинд в сотрудничестве с коллегами мужского пола и еврейского происхождения. Очевидно, Меринга также привлекла элегантная стройная молодая женщина с блестящими черными волосами и сверкающими глазами. Они проводили целые дни за обсуждениями возможных значений рентгеновских изображений и спорами об атомной структуре молекул.

Однако увлечение Франклин Мерингом было болезненно прервано в феврале 1951 года, когда она приняла предложение занять место научного сотрудника в биофизическом отделении Совета медицинских исследований в лондонском Кингс-колледже, которым руководил Джон Туртон Рэндалл. Ее назначение совпало с крупными послевоенными изменениями в департаменте, направленными на включение в него новой, только зарождающейся отрасли — биофизики. Точный характер и цель назначения Франклин были предметом споров, в частности, потому, что между первым предложением и принятием Франклин должности Рэндалл изменил описание вакансии. Изначально Розалинд согласилась участвовать в дифракционном исследовании белков, но затем, еще до подтверждения решения, Рэндалл написал ей и предложил сменить предмет исследований на ДНК. По словам Мориса Уилкинса, это было сделано по его инициативе.

Но, как бы там ни было, Франклин согласилась. Ей предложили в помощники многообещающего выпускника Реймонда Гослинга. Проблема была лишь в том, что новое направление исследований было изначально сопряжено с рядом трудностей.

Именно Уилкинс, заместитель директора отделения Совета медицинских исследований при Кингс-колледже, разжег в Уотсоне искру вдохновения своей неапольской лекцией 1950 года. Он же инициировал изучение ДНК в своем отделении, однако на момент назначения Франклин подменял Рэндалла, работавшего в Штатах. До этого времени Гослинг сотрудничал с Уилкинсом в исследованиях ДНК. Вернувшись из США, Рэндалл не сообщил Уилкинсу условия, на которых он предложил место в отделе Розалинд Франклин. По словам коллеги Франклин Аарона Клуга, в результате этого возникла «злополучная двусмысленность относительно позиций Уилкинса и Франклин в отделе, которая привела к возникновению отчужденности между ними и разделению исследований ДНК в Кингс-колледже».

Вот выдержка из письма, написанного Рэндаллом Франклин, в котором излагаются условия ее работы:

…что касается рентгеновских исследований, на данный момент в отделе будете лишь Вы и Гослинг, а также временный лаборант, выпускник из Сиракьюза мистер Хеллер.

Эта цитата явно показывает, что Франклин должна была заняться рентгеновской дифракцией, но примечание «на данный момент» является слишком размытым. Тем не менее в письме не говорилось о том, что Франклин должна игнорировать работу Уилкинса или отказываться от сотрудничества с другими работниками лаборатории.

Уилкинс совместно с Гослингом инициировал рентгеновские дифракционные исследования ДНК в своем отделе. В результате были получены лучшие (вплоть до настоящего времени) рентгенограммы, демонстрирующие ключевое свойство ДНК — упорядоченную и похожую на кристалл структуру ее молекулы. В Париже Франклин научилась применять дифракционные техники к веществам с ограниченной упорядоченностью. Но даже Клуг, который поддерживал ее во всем, говоря о ее работе во Франции, признавал: «Важно понимать, что… Франклин не получила формальных навыков кристаллографии».

В начале 1950-х годов Уилкинс жаловался на низкое качество рентгеновской аппаратуры, которая не была предназначена для изучения

тонких волокон. По его предложению отдел приобрел новую рентгеновскую трубку, однако та пролежала без дела целый год, пока Уилкинс был занят работой в качестве заместителя директора отдела. Прибыв в Кингс-колледж, Франклин, естественно, полагала, что исследования ДНК станут ее персональным проектом, в то время как Уилкинс рассчитывал, что Розалинд продолжит его труды в качестве научного партнера с того места, где он остановился. Впоследствии он признавал, что ему недоставало квалификации для дальнейшей работы с технологиями рентгеновской дифракции и требовался преданный делу квалифицированный коллега. «Вот почему мы и наняли Розалинд Франклин».

К сожалению, Франклин и Уилкинс разошлись во взглядах на ее роль. Тем не менее несогласию совсем не обязательно было перерастать во вражду, как личную, так и профессиональную. Сложности, вызванные неоднозначным поведением Рэндалла, легко можно было бы преодолеть, будь на то желание обеих сторон. Однако Франклин, по мнению обоих ее биографов, не была готова идти на компромисс.

О предубеждении против женщин в науке, существовавшем в то время, написано достаточно много. В частности, американская журналистка и подруга Франклин Энни Сайр написала ее биографию, в которой утверждала, что в Кингс-колледже существовало особо недружелюбное отношение к коллегам женского пола, и Франклин пыталась утвердить свое место в сфере, которая на тот момент была практически полностью мужской. Однако еще один журналист из США, Хорас Фриленд Джадсон, решив исследовать этот вопрос, выяснил, что из 31 научного сотрудника Кингс-колледжа в то время восемь были женщинами, некоторые из них занимали достаточно высокие должности в отделе Франклин. Во второй биографии Франклин авторства Бренды Мэддокс говорилось, что в целом к женщинам в Кингс-колледже относились хорошо. О том же пишет и Крик, а уж он-то успел хорошо узнать Франклин за годы после открытия ДНК. Даже самая бытовая претензия Сайр — о том, что женщинам якобы запрещали входить в главную столовую и участвовать в беседах за обедом, — оказалась неправдой. Столовых в колледже было две. Одна из них действительно была предназначена только для мужчин, но там в основном обедали интерны англиканского вероисповедания. Основной столовой пользовались все сотрудники отдела, включая самого Рэндалла.

Холодность в отношениях между Уилкинсом и Франклин возникла вовсе не в результате предубеждений против женщин и, вероятно, даже не

из-за формулировки, присутствовавшей в письме Рэндалла. Судя по всему, она объясняется различиями в характерах обоих ученых. Только Уилкинс пытался найти хоть какой-нибудь компромисс и даже спрашивал коллег, как ему поступить. Однако его ближайший соратник Александр (Алекс) Стоукс оказался еще более мягким, чем он сам. По мнению Брენды Мэддокс, Уилкинс и Франклин могли бы сработаться, ведь Уилкинс обладал прекрасными манерами и, несмотря на неуверенность в себе, нравился женщинам. Он хорошо разбирался в математике и прекрасно знал вопросы, которыми занималась Франклин. Однако, по словам Мэддокс, «конфронтация была единственной тактикой Франклин, когда ее загоняли в угол». Например, работая над своим магистрантским проектом, она однажды поссорилась со своим профессором Р. Дж. У. Норришем. Вспоминая об этом, Франклин говорила: «Я стояла перед ним… и это была настоящая буря… он заставил меня презирать себя настолько сильно, что впредь никакие его слова уже не задевали меня. Он дал мне чувство бесконечного превосходства, которое возникало в его присутствии».

Даже Сайр, которая во всем поддерживала подругу, признавала, что такое описание профессора было слишком неточным и злым с ее стороны. Профессор Норриш получил Нобелевскую премию по химии в 1967 году.

В переписке между Сайр и Норришем Франклин называют «очень умной… и готовой сделать себе имя в науке», но также «упрямой, неуправляемой» и, что важнее всего, «неспособной к сотрудничеству». По мнению Мэддокс, «если бы Розалинд захотела, она могла бы вить из Уилкинса веревки». Проблема была лишь в том, что она вообще не хотела иметь с ним дела. Уилкинс остался один и переметнулся в Кембридж к Крику и Уотсону. Кроме того, и сама Франклин оказалась в изоляции. Для здравомыслящего Крика этот фактор мог оказаться ключевым, когда дело дошло до совместной работы над структурой ДНК. «Наше преимущество заключалось в том, что мы сумели разработать… успешные способы сотрудничества, которых недоставало лондонской группе».

В тот же год, когда Франклин получила место в отделе, Уилкинс перед отъездом в Штаты попросил своего коллегу Алекса Стоукса, еще одного кембриджского профессора, подумать о том, какой дифракционный паттерн могла бы оставить на рентгеновской пластине спиральная молекула ДНК. Для того чтобы провести математические расчеты, Стоуксу потребовалось всего 24 часа, причем в основном он размышлял над этой задачей в поезде по дороге из лаборатории домой в Уэлин-Гарден-Сити. Спиралевидная молекула оказалась очень похожа на изображение, полученное Гослингом и Уилкинсом с помощью дифракции. Судя по всему, если бы кто-то

обнаружил, что ДНК имеет спиралевидную структуру, он должен был бы включить в соавторы своей работы Уилкинса, Гослинга и Стоукса. Впоследствии Стоукс даже жаловался, что ему причитается 1/5000 от Нобелевской премии.

В ноябре 1951 года Уилкинс рассказал Уотсону и Крику, что располагает убедительными доказательствами спиралевидной структуры ДНК. Незадолго до этого Уотсон слышал, как на собрании в Кингс-колледже Франклин говорила что-то похожее. Это вдохновило Крика и Уотсона на создание первой пробной трехмерной модели ДНК.

Но с чего начать? Следуя примеру Лайнуса Полинга, Уотсон и Крик решили попробовать построить трехмерную физическую модель атомов и молекул, входящих в состав ДНК, а также соединяющих их ковалентных и водородных связей. На первый взгляд эта структура должна была состоять из довольно небольшого числа элементов: четырех нуклеотидов (гуанина, аденина, цитозина и тимина), молекулы сахара дезоксирибозы и молекулы фосфата. Последний играл поддерживающую роль, вероятно, скрепляя молекулу воедино (примерно так же, как он делает это в позвоночнике, обеспечивающем поддержку всему телу). Уотсон посетил коллоквиум в Кингс-колледже, но ему было настолько скучно, что он совершенно упустил важное замечание Франклин: фосфатно-сахарные «оси» должны были находиться снаружи молекулы, а кодирующие нуклеотиды (ГАЦТ) — внутри. Записей он, как всегда, не делал. Уотсона беспокоило лишь то, что коллеги из Кингс-колледжа, похоже, совершенно не интересовались технологией создания моделей, которой так гордился Полинг.

Судя по всему, в 1952 году Франклин резко изменила свое мнение относительно структуры ДНК. В ее распоряжении оказалось великолепное отчетливое изображение молекулы, сделанное Гослингом, на котором была явно видна спиралевидная структура. Франклин назвала ее «влажной формой», или B-формой, ДНК. Однако у нее имелись и более четкие рентгенограммы той же молекулы в «сухой», или A-форме, в которых спираль не прослеживалась. Из-за различия между двумя формами Франклин начала сомневаться, действительно ли молекула ДНК имеет спиралевидную структуру. Есть предположение, что она обратилась за советом к опытному французскому коллеге, который посоветовал сделать ставку на вариант, подкрепленный более четким изображением. Вероятно, ей также было известно мнение, которое высказал ее отринутый научный партнер Уилкинс. К сожалению, она отказалась от работы с B-формой и больше года работала над A-формой молекулы.

Ранее в том же году Уотсон и Крик предприняли первую попытку

создать трехнитевую спиральную модель ДНК с центральной осью, состоящей из сахара и фосфата. Когда Уилкинс привел Франклин и Гослинга в Кембридж, чтобы показать результаты своей работы, те расхохотались. Модель была абсолютно неверной и совершенно не соответствовала результатам рентгеновской дифракции. Из-за рассеянности Уотсона и отсутствия каких-либо записей с семинаров Франклин он сделал огромную ошибку — поместил конструкцию из фосфата и сахара в самый центр спирали, а не снаружи, как предлагали Франклин и Гослинг.

Сайр в своих попытках противопоставить что-то карикатурному описанию Франклин, приведенному в книге Уотсона, совершенно забывает о вкладе Уилкинса и Гослинга. Франклин и Гослинг действительно получили одно из самых четких изображений В-ДНК, настолько совершенное, что практически полностью передало ее истинную молекулярную структуру. Но затем Франклин, сбитая с толку кажущимися различиями между А и В-формами, отказалась от своих более ранних выводов и в течение года придерживалась мнения, что ДНК вообще не имеет спиралевидной структуры. Сайр пыталась опровергать это, но Гослинг впоследствии подтвердил воспоминание Уилкинса о том, что 18 июля 1952 года Франклин отправила ему приглашение на поминки. В записке с прискорбием сообщалось о смерти спирали (кристаллической структуры) ДНК в результате затянувшейся болезни, а также имелась приписка: «Мы надеемся, что доктор М. Х. Ф. Уилкинс прочтет речь в память о покойной». На тот момент Уилкинс предположил, что это была шутка Гослинга, однако через много лет он узнал, что приглашение было написано Франклин. Таким образом, подтвердился ее отказ от идеи спиралеобразной молекулы ДНК.

*** * ***

В середине 1952 года Крик разговорился с молодым математиком валлийского происхождения Джоном Гриффитом, с которым он познакомился после лекции астронома Томаса Голда в Кавендишской лаборатории. Голд поразил воображение Крика понятием «идеального космологического принципа». Задумавшись о том, может ли существовать какой-либо аналогичный биологический принцип, Крик рассказал Гриффиту, который интересовался репликацией генов, о работе американского химика Эрвина Чаргаффа, открывшего, что нуклеотиды в ДНК формируют горизонтальные связи. Это очень напоминало труды

Полинга, в которых также упоминались двумерные связи на плоскости, формируемые аминокислотами, которые составляют первичные протеиновые цепочки (так называемые пептидные связи). В сознании Крика возникла идея, что это открытие может иметь отношение к самовоспроизведению ДНК, и он попросил Гриффита выяснить, как именно четыре нуклеотида попарно соединяются между собой. Гриффит подтвердил, что Ц, скорее всего, находится в паре с Г, а А — с Т. Но и тогда Крик не понял, что перед ним лежит разгадка.

Эрвин Чаргафф был одним из австрийских ученых, покинувших Европу до начала Второй мировой войны и перебравшихся в США. В Америке он стал профессором биохимии в Колумбийском университете и занялся изучением нуклеиновых кислот. Возможно, читатель помнит, что недоверие научного сообщества к открытию Эвери базировалось на сбившей генетиков с толку «тетрануклеотидной гипотезе» Левина, которая предполагала, что ДНК состоит из повторяющегося одинакового кластера, сформированного четырьмя нуклеотидами. Такая простая формула не могла бы обеспечить огромный объем памяти, необходимый молекуле наследственности. Вот почему считалось, что ДНК не может быть ответом на загадку генов.

Но Чаргаффу было совершенно безразлично, что генетики думают об Эвери, и он был глубоко потрясен его открытиями. Если Эвери был прав и ДНК действительно являлась молекулой наследственности, то последовательности ДНК, например, у лошади, кошки, мыши и человека, должны отличаться. Чаргафф писал: «Между [их] дезоксирибонуклеиновыми кислотами должны существовать очевидные химические различия». Эти различия должны были проявлять себя в сочетаниях четырех нуклеотидов. Может показаться, что четырехбуквенного кода недостаточно, чтобы записать все то огромное разнообразие генов, которое существует в природе. Но если рассматривать нуклеотиды как буквы короткого алфавита, то гены станут словами, которые могут иметь любую длину. Этого достаточно, чтобы обеспечить необходимый уровень сложности.

В конце 1940-х — начале 1950-х годов технологические возможности науки были ограниченны. Чаргафф модифицировал методику, называемую бумажной хроматографией, для чтения различных пропорций четырех нуклеотидов в любом заданном образце ДНК.

После четырех лет лабораторных экспериментов с использованием ДНК дрожжей, бактерий, быков, овец, свиней и человека Чаргафф получил ответ: четыре нуклеотида, которыми записывается слово-ген, не

присутствовали в них в равных пропорциях, как можно было бы ожидать в соответствии с гипотезой Левина. Например, человеческая ДНК, полученная из вилочковой железы, содержала 28 % аденина, 19 % гуанина, 28 % тимина и 16 % цитозина. От тетрануклеотидной гипотезы можно было смело отказаться. Но Чаргафф пошел еще дальше. Он доказал, что процентное содержание нуклеотидов варьируется между видами, но при этом остается неизменным у представителей одного вида, а также в органах и тканях одного организма. Кроме того, он заметил, что общая сумма молекул аденина и тимина соответствовала сумме молекул цитозина и гуанина. Это был настоящий прорыв.

В мае 1952 года по невероятному стечению обстоятельств Чаргафф прибыл в Кембридж, где Кендрю за обедом представил его Уотсону и Крику. Чаргафф был обижен тем, как мало им известно о его работе. Ему показалось, что эти двое вообще ничего не знают о химии нуклеотидов. Впоследствии Чаргафф рассказывал Джадсону: «Я объяснил наш вывод о том, что аденин комплементарен тимину, а гуанин — цитозину». Но, насколько он мог понять, Уотсона и Крика интересовала только победа в гонке против Полинга и создание модели спирали ДНК в ответ на его модель белка. Уотсон вспоминал, как Чаргафф открыто упрекал их с Криком за то, что они «знали так мало и стремились к столь многому».

В целом оценка, которую Чаргафф дал знаниям Крика и Уотсона в области биохимии на то время, была правильной. Крик вообще ничего не знал о Чаргаффе и не понимал, что нуклеотиды соединяются между собой не ковалентными химическими связями, характерными для стабильных молекул, а более слабыми водородными связями. Что он мог вынести из объяснений Чаргаффа о равном процентном соотношении цитозина к гуанину и аденина к тимину?

Но тут Крика посетило озарение: что, если это означает наличие между нуклеотидами естественного химического притяжения? Может ли оно играть важную роль в копировании изначальной нити ДНК на дочернюю? Каждый Ц притягивает Г, а каждый А в дочерней последовательности совмещается с Т. Затем при репликации дочерней нити материнская последовательность воспроизводится заново. Крик сделал следующий шаг. Что, если ДНК состоит из двух нитей, дополняющих друг друга подобным образом? Возможно, если эти нити разделяются и копируют сами себя, из них получается вторая идентичная цепочка.

Казалось невероятным, что огромную и недоступную тайну наследования можно объяснить этими простыми химическими парами и притяжением между ними.

Затем Крик и Уотсон сделали ошибку — не научную, а человеческую. Они начали размышлять о том, что им известно, даже не попытавшись создать новую модель. Этот просчет едва не стоил им дела всей жизни. В декабре 1952 года Питер Полинг, сын Лайнуса, работавший магистрантом в Кавендишской лаборатории, рассказал Уотсону, что недавно получил письмо от отца, в котором тот сообщал, что раскрыл структуру ДНК. В течение следующего месяца Полинг показывал всем желающим предварительную версию статьи, которая должна была выйти в феврале 1953 года в *Proceeds of the National Academy of Sciences*. Позднее Уотсон и Крик признавались, что читали эту работу с замиранием сердца. Полинг предлагал тройную спираль с фосфатно-сахарной осью в центре. Некоторое время они были попросту ошарашены и сомневались, так ли верна их собственная модель, которую отрицали Уилкинс и Франклин. Затем они осознали, что все претензии, высказанные им кристаллографами, были применимы и к модели Полинга. На этот раз промах допустил великий химик.

Гонка за правильной структурой ДНК началась снова. Ранее кембриджский дуэт отказывался от работы с ДНК, но теперь Уотсон был уверен, что если они продолжат в том же духе, Полинг их обойдет.

Через несколько дней после прочтения работы Полинга Уотсон отвез ее в Кингс-колледж, где, если верить его биографии, он первым делом обсудил ее с Франклин. По словам Уотсона, она была в ярости. Уотсону показалось, что вспышка была вызвана критикой ее неприятия спиралевидных структур. Однако, судя по всему, он сам спровоцировал подобную реакцию: «[Поняв, что] Рози не собирается играть со мной в игрушки, я рискнул вызвать огонь на себя. Я прямо предположил, что она неправильно интерпретировала рентгеновские изображения».

Ничего удивительного, что Франклин так разъярилась.

Тот факт, что Уилкинс, не посоветовавшись с Франклин, показал Уотсону фотокопию полученной год назад особо четкой рентгенограммы влажной формы ДНК, точно подтверждавшей наличие у молекулы ДНК спиралевидной структуры, наделал много шума. На самом деле Уотсон, Крик и Уилкинс уже давно были уверены, что ДНК имеет форму спирали. В своей биографии, опубликованной в 2003 году, всего за год до смерти, Уилкинс утверждает, что рентгенограмма, которой хвастался Уотсон, была не украдена, а получена от Гослинга, который, собственно, и сделал ее и полагал, что, учитывая уход Франклин, она не будет против. Гослинг все еще занимался написанием докторской диссертации, и уход Франклин означал, что он остался бы без куратора. Следовательно, у него были все

основания показать результаты своего труда директору отдела, который должен был бы занять ее место. Сам Гослинг подтверждает, что «Морис имел все права на эту информацию». Очевидно, Гослингу надоела вражда, спровоцированная нежеланием Франклин работать с Уилкинсом. Он с тоской вспоминал, что до прихода Розалинд в Кингс-колледже царил застой.

В то время Франклин готовилась покинуть Кингс-колледж и перейти в Лабораторию биомолекулярных исследований Биркбек-колледжа в Лондоне под руководством Дж. Д. Бернала. К ее чести, за два года в Кингсе она сделала ряд оригинальных открытий, касающихся ДНК. Благодаря исследованиям Франклин ученые узнали, что ДНК существует в двух формах, которые она отметила буквами А и В; что одна форма может превращаться в другую и что фосфатная основа молекулы находится снаружи, чему у нее имелись неоспоримые доказательства. Последний факт, в свою очередь, объяснял, почему ДНК охотно присоединяет к себе молекулы воды, которые создают вокруг нее защитную оболочку внутри ядра, предотвращают ее столкновения с соседними молекулами и облегчают ее растяжение.

Устроившись в Биркбеке, Франклин начала работать в дружественной и продуктивной атмосфере со своим начальником Берналом и магистрантом Аароном Клугом. Здесь она переключилась с волокон ДНК на молекулярное зондирование вирусов, в результате чего были написаны ее лучшие работы. Франклин умерла рано и трагически, завещав все свое состояние Клугу и его семье. Некролог, написанный Берналом с восхищением и уважением, был опубликован в *The Times* и научном журнале *Nature*:

Ее жизнь была примером полной преданности научным поискам… Как ученый мисс Франклин отличалась ясным пониманием и совершенными решениями всех стоящих перед ней задач. Ее фотографии — одни из самых прекрасных рентгенограмм химических веществ, когда-либо сделанных человеком.

Ни Франклин, ни Уилкинс не знали, что на тот момент, когда Уотсон ворвался к ним, размахивая работой Полинга, они с Криком уже были готовы создать новую трехмерную модель молекулы ДНК. После провала с тройной спиралью Брэгг запретил им любые работы в этой области. Уотсон очень хорошо описывает эмоции, захлестнувшие в этот момент его и коллег. Из этого описания очевидно, что Уотсон сообщал группе из Кингс-

колледжа о выводах, сделанных вместе с Криком, и пытался донести до Франклин содержание статьи, написанной потенциально сильным соперником. Следует отметить, что до последнего эксперимента по расшифровке структуры ДНК Уотсон, Крик и Уилкинс открыто общались друг с другом. Если Франклин не присутствовала при этих обсуждениях, то лишь по собственному выбору. Ни в одной из биографий Франклин не говорится, что ее вдохновляла книга Шрёдингера или его теория апериодического кристалла. Она не выбирала ДНК темой своего исследования самостоятельно — ее предложил Рэндалл, хотя Франклин, очевидно, видела в ней вызов, брошенный ее растущему увлечению и мастерству рентгеновской кристаллографии.

Полные энтузиазма относительно моделирования, Уотсон и Крик объяснили методику Уилкинсу. Передавая ему бразды правления исследованиями ДНК, они даже одолжили ему свои детали, из которых собирались важные элементы моделей. Но не только Франклин отказалась работать с Уилкинсом — группа из Кингс-колледжа проигнорировала возможность применить на практике технику моделирования, разработанную Полингом. И вот теперь, в этот критически важный момент, Крик и Уотсон обнаружили, что Франклин покидает Кингс-колледж и оставляет работу над волокнами ДНК, а Уилкинс также прекращает всякую исследовательскую деятельность (по его словам, чтобы выждать, пока осядет пыль после отъезда Франклин, и начать все заново).

Уотсон имел все основания полагать, что Полинг, уязвленный собственной ошибкой с тройной спиралью ДНК, теперь занимался этой проблемой с удвоенной силой и наверняка работал над новым молекулярным подходом. После жаркого спора в Кингс-колледже Уилкинс и Уотсон отправились пообедать и выпить бутылочку шабли, но их застольная беседа не стала ни для одного из них источником вдохновения. Для Уотсона ключевой теоретический вопрос заключался не в том, является ли молекула ДНК спиралью, а в том, состоит она из двух или трех цепочек. Уилкинсу все еще больше нравился второй вариант, но, насколько понимал Уотсон, его рассуждения не были идеально верными. Поздно вечером Уотсон доехал на велосипеде от железнодорожной станции до Кембриджа и перелез на территорию колледжа через задние ворота. Тогда он уже принял решение построить модель из двух цепочек. Судя по всему, его веселый настрой на следующее утро передался и Крику, который, согласившись с этим планом, отметил, что важные биологические объекты всегда ходят парами.

Именно этого озарения (а решение Уотсона о концентрации усилий на

двойной спирали трудно объяснить чем-то еще) и не хватало для интерпретации данных Чаргаффа и идей Крика о саморепликации ДНК. Учитывая положение дел в Кингс-колледже, даже Брэгг посчитал разумным разрешить этим непослушным молодым ученым вернуться к работе над загадкой гена, так как это могло принести группе победу над его собственным академическим противником Полингом.

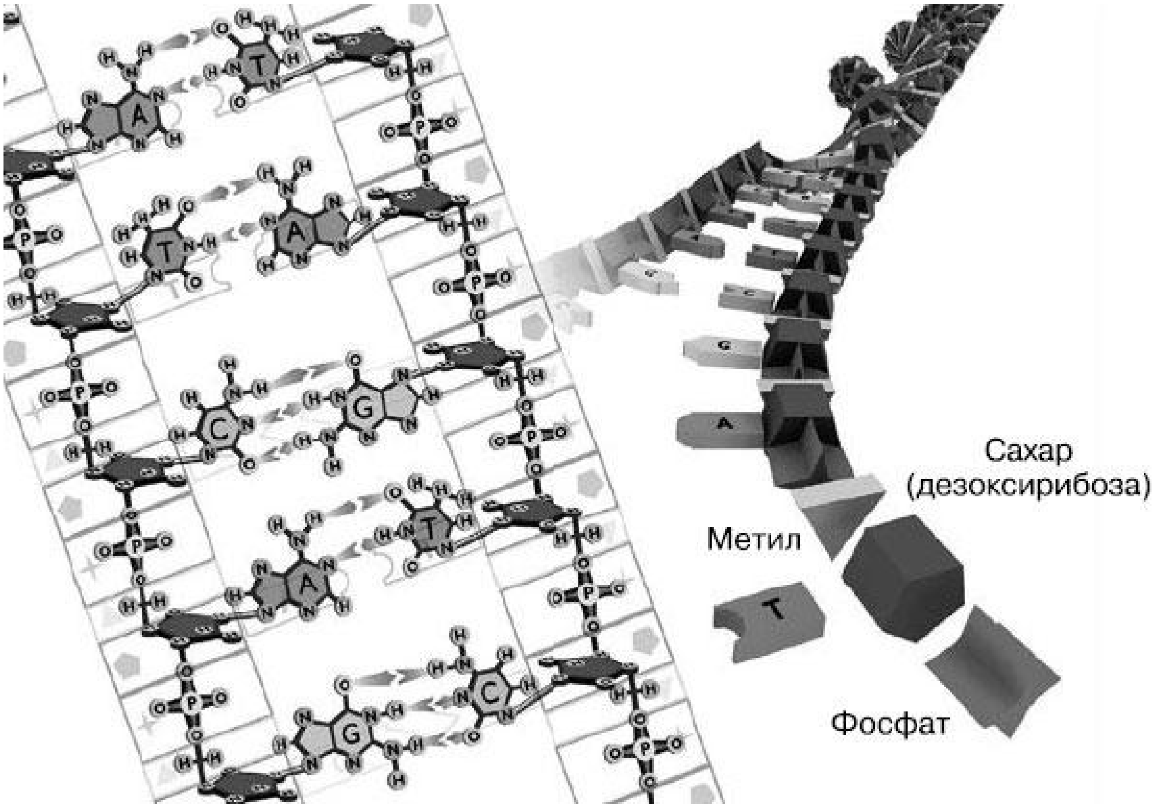
Крик и Уотсон срочно начали моделирование. Уотсон занимался созданием масштабированных моделей различных химических веществ, входящих в состав ДНК, — четырех нуклеотидов (А, Г, Ц и Т), фосфата и сахара дезоксирибозы. Упорствуя в своем мнении, что ось, вероятно, состоящая из фосфата и сахара, должна находиться внутри молекулы, Уотсон попытался сконструировать новую модель на основе этого представления. Но Крик, «адвокат дьявола» в их паре, настаивал, что такое строение не соответствует данным рентгеновских исследований. И Франклин, и Гослинг в один голос уверяли, что фосфатный хребет должен быть расположен снаружи. Уотсон признавался, что попросту игнорировал это мнение, так как оно слишком облегчало моделирование и увеличивало количество возможных вариантов. Но теперь, убежденный доводами Крика, он решил поместить конструкцию из фосфата и сахара снаружи, создав нечто вроде экзоскелета, как у насекомых, а затем закрепить внутри двойной спирали нуклеотиды. Несмотря на результаты работ Чаргаффа и рекомендации, которые Гриффит дал Крику, Уотсон упорно пытался соединять А с А и Г с Г. Этот подход не работал.

И здесь в развитие событий снова вмешался случай. В кембриджскую лабораторию приехал американский ученый Джерри Донохью, бывший протеже Полинга. Будучи специалистом по водородным связям, Донохью внес в модель Крика и Уотсона поправки, чтобы она соответствовала законам квантовой физики.

Теперь Уотсон и Крик были абсолютно уверены, что имеют дело со спиралью из двух нитей, завивающихся в разных направлениях (сегодня мы считаем существование смысловой и антисмысловой цепи само собой разумеющимся). Две цепочки расположены друг напротив друга, а комплементарные нуклеотиды между ними соединены водородными связями. Уотсон сел за стол и вырезал из толстого картона кусочки в форме нуклеотидных молекул, а затем начал соединять их между собой, пытаясь подобрать пары.

«Внезапно я понял, что пара аденин — тимин, соединенная двумя водородными связями, идентична по форме паре гуанин — цитозин с таким же количеством связей».

Сегодня мы знаем, что вторая пара соединена тремя связями. Рассмотрев изображение, мы увидим, что стало ясно Уотсону.



Прибыв в лабораторию, чтобы оценить работу Уотсона, и увидев совмещенные детали из картона, обычно скептичный Крик практически тут же согласился с логикой своего коллеги. Оставалось лишь собрать полную трехмерную модель ДНК из кусочков проволоки разной длины, представлявших ковалентные и водородные связи, и молекул, составленных из отдельных атомов. Вся конструкция была закреплена на высоких вертикальных стальных прутьях. Получившаяся двойная спираль, мешанина проволоки и вырезанных от руки пластинок в форме молекул, завивалась вокруг центральных прутьев и уходила от лабораторного стола вверх к потолку.

Все, кто видел получившуюся модель, застывали перед ней в восторге, как будто сразу понимая, что она должна быть правильной. Но дело было не только в правильности — перед их глазами было великолепное творение, красотой которого следовало насладиться.

Кроме того, любому зрителю было очевидно, что она объясняет все загадки гена разом, в частности, наличие необходимой химической памяти и механизма копирования, который нужен гену для самовоспроизведения

от клетки к клетке и от родителей к потомкам. Подобная молекула могла обеспечить кодирование, необходимое для передачи от поколения к поколению огромного и сложнейшего биологического разнообразия и запутанных эволюционных линий. Уотсон и Крик действительно раскрыли тайну жизни.

* * *

Первая работа Уотсона и Крика, посвященная структуре и функциям ДНК, была опубликована в журнале *Nature* 25 апреля 1953 года. Вместе с ней были напечатаны две статьи по той же теме от кристаллографов Кингс-колледжа: первая — авторства Уилкинса, Стоукса и Уилсона, а вторая — Франклин и Гослинга. Был учтен вклад всех, кто работал над структурой ДНК. Через пять недель Крик и Уотсон опубликовали в том же журнале вторую работу, в которой описывали влияние строения ДНК на генетические процессы. Одно короткое предложение из статьи от 25 апреля завладело вниманием ученых по всему миру: «Мы поняли, что постулированные нами специфические парные связи объясняют возможный механизм копирования генетического материала».

Эти публикации навсегда изменили современную биологию, эволюционную биологию и медицину, а последствия оказали гораздо более широкое и глубокое влияние на общество, чем Крик и Уотсон могли себе представить.

Удивительно, но всего через два года после образования их спонтанного научного союза Уотсон и Крик сумели правильно вычислить трехмерную химическую структуру ДНК. Крику на тот момент было 37 лет, и он еще даже не получил докторскую степень, а Уотсон и вовсе был 25-летним магистрантом. С первого взгляда кажется непонятным, как этим двоим неудачникам удалось совершить подобное открытие, тем более что предшествовавшую ему лабораторную работу выполнили совсем другие люди. Они не занимали высоких должностей в лаборатории — Крик был всего лишь научным ассистентом, а Уотсон лаборантом. Они были бедны, жили в спартанских условиях, но совершенно не переживали из-за этого. Они слишком поздно осознали важность открытий, сделанных другими учеными. Работа с ДНК вообще не входила в их официальные обязанности: Крик писал докторскую диссертацию о рентгеновской дифракции полипептидов и белков, а Уотсон должен был помогать Кендрю кристаллизовать молекулу миоглобина. Глава их отдела сэр Лоуренс Брэгг

был против участия этой парочки в исследованиях ДНК (во многом по их же вине). По правилам научного мира Уотсон и Крик не должны были прийти к подобному результату никогда. Некоторые коллеги вроде Уилли Сидса, который оскорбил Уотсона в Швейцарии, считали, что эта пара (и Уотсон в частности) не заслуживает признания.

Критики упустили из виду одну важную деталь: то, что сделали Крик и Уотсон, было актом чистого творчества — как пьесы Шекспира, «Мона Лиза» да Винчи или Девятая симфония Бетховена. Разумеется, это не было художественное творчество, но творчество научное, сродни открытию силы притяжения Ньютоном, естественного отбора Дарвином или теории относительности Эйнштеном. Этот творческий порыв дал нам новый путь к пониманию самой Жизни и на самом глубинном уровне показал, что значит быть человеком.

В 1962 году Крик, Уотсон и Уилкинс получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие строения ДНК. Единственным из них, упомянувшим работу Розалинд Франклин, был Уилкинс. Он же признал и 1/5000 вклада Александра Стоукса. К сожалению, Франклин умерла от рака за четыре года до этого, как раз в то время, когда ее работа с вирусами получила мировое признание как одно из величайших достижений рентгеновской кристаллографии. Некоторые ученые, в том числе Сайл, задавались вопросом, не заняла ли бы Франклин место Уилкинса на трибуне, если бы была жива. Эту тему можно долго обсуждать, но лично мне это не кажется возможным. Уилкинс начал исследования ДНК в Кингс-колледже, вдохновленный книгой Шрёдингера, как Уотсон и Крик. Именно его дифракционное изображение (на самом деле сделанное Гослингом) убедило Уотсона переехать в Кембридж. Его сотрудничество с Уотсоном и Криком было таким тесным и плодотворным, что они хотели включить его имя в свою знаменитую первую работу и не сделали этого лишь из-за скромности Уилкинса. Вот почему я сомневаюсь, что Франклин могла бы заменить Уилкинса на награждении в 1962 году. Но я также верю, что имелась и другая возможность признать вклад Розалинд Франклин в рентгеновскую кристаллографию. Этот вклад подтверждается и глубочайшим восхищением, которое испытывал к ее работам такой видный ученый, как Бернал.

Перебравшись в Биркбек-колледж, Франклин установила успешные профессиональные отношения с химиком и биофизиком еврейского происхождения из Литвы Аароном Клугом, который, закончив университет в ЮАР, прибыл в 1953 году в Великобританию по стипендии для написания докторской диссертации по рентгеновской кристаллографии в дублинском

Тринити-колледже. В этом же году была опубликована работа об открытии ДНК. В Биркбеке Франклин взяла Клуга под свое крыло. Через некоторое время рабочие взаимоотношения переросли в дружбу, которая продолжалась до конца жизни Розалинд. Мы знаем, что после смерти Франклин Клуг продолжил работу с ее техниками и в 1982 году получил Нобелевскую премию по химии. Официальная формулировка его номинации звучала так: «За разработку метода кристаллографической электронной микроскопии и прояснение структуры биологически важных комплексов нуклеиновая кислота — белок». Каковы шансы, что, доживи Розалинд Франклин до этого времени, она стояла бы на пьедестале вместе с Клугом?

*** * ***

За девять лет до этого, 12 августа 1953 года, через пять месяцев после создания первой модели двойной спирали, Фрэнсис Крик написал письмо Эрвину Шрёдингеру и поблагодарил того за вдохновение, которое дала его книга. В письме он описывает, как в структуре ДНК они с Уотсоном действительно открыли апериодический кристалл — код жизни.

6. Родственная молекула

У меня есть ощущение, что если ваша структура верна и если в ваших предположениях относительно природы репликации есть хоть капля истины, начнется шумиха, которая всколыхнет всю эволюционную биологию.

Макс Дельбрюк — Уотсону

Джадсон, который считается историком открытия ДНК, описывает расшифровку структуры ее молекулы как «осаду и завоевание». Поскольку трехмерная структура ДНК и ее четырехбуквенный код для записи наследственности стали наконец-то известны науке, можно было ожидать наступления эры просвещения. Но на самом деле в научном мире царила атмосфера непонимания. Открытие Уотсона и Крика вызвало бесконечное количество новых вопросов. Во-первых, действительно ли ДНК является средством кодирования наследственности всех живых организмов? Некоторые ответы на этот вопрос уже были получены: Эвери открыл ДНК у бактерий, фаговая школа работала над ДНК вирусов, а затем Чаргафф подтвердил ее наличие в клетках различных форм жизни. Итак, ДНК была универсальна. Во-вторых, как именно этот простейший четырехбуквенный код (Г, А, Ц и Т) обеспечивает образование от 80 до 100 тысяч белков, необходимых для построения и функционирования человеческого тела и всех других живых организмов на Земле?

Позднее Крик вспоминал, что у них имелся проект ответа белковой загадки. Так как структурная основа спирали состоит из повторяющихся фрагментов сахара и фосфата, единственными веществами, способными к кодированию наследственности и трансляции белков, были четыре нуклеотида, иначе называемые основаниями, или последовательностями оснований (ГАЦТ). Некоторые шаги к раскрытию этой тайны уже были сделаны. Эволюционный биолог Томас Хант Морган, работавший с плодовыми мушками в лаборатории Колумбийского университета, открыл, что геном состоит из хромосом. Морган, Мёллер и их коллеги установили, что и сами хромосомы разделены на дискретные участки, называемые генами. Следующий шаг — предположение о том, что гены кодируют определенные белки, — был сделан британским врачом Арчибальдом Э.

Гэрродом еще в 1908 году, когда он понял, что наследственное заболевание алкаптонурия, вероятно, вызывается дефектом определенного энзима. *Энзим* — это белок, который ускоряет химические реакции в живых системах. Но Гэррод не смог пойти дальше и доказать, что дефект в энзиме — лишь отражение дефекта в гене. Связь между генами и белками подтвердили двое американцев — генетик Джордж У. Бидл и биохимик Эдвард Л. Тейтем, которые изучали наследственную передачу цвета глаз у плодовых мушек. К 1941 году они переключили внимание на грибки, заражающие заплесневелый хлеб, и сумели доказать, что определенный энзим, влияющий на химические процессы в плесени, кодируется одним геном. Это открытие привело к возникновению максимы «один ген — один белок». Но каким образом четырехбуквенный код ДНК превращается в 20-буквенный код белка (где под буквами мы имеем в виду аминокислоты)?

Для Фрэнсиса Крика именно эта загадка и была главной целью всей его научной деятельности, вдохновленной книгой Шрёдингера. После открытия двойной спирали из-за недостатка финансирования Уотсон вскоре был вынужден вернуться в Штаты, а Крик продолжил биться над тайной белков.

Поскольку ДНК содержится в ядре клетки, а производство белков осуществляется за пределами ядра в цитоплазме, вероятно, код гена должен каким-то образом копироваться, чтобы попадать в нее. Эта мысль заставила Крика обратить внимание на родственную молекулу ДНК — рибонуклеиновую кислоту, или РНК.

Между двумя молекулами существует вполне очевидное сходство. И та и другая — нуклеиновые кислоты, состоящие из различных последовательностей четырех нуклеотидов. В то время как ДНК составляют гуанин, аденин, цитозин и тимин (ГАЦТ), РНК состоит из гуанина, аденина, цитозина и урацила (ГАЦУ). В отличие от ДНК спираль РНК (в большинстве случаев) состоит не из двух, а из одной нити. Кроме того, роль сахара в РНК играет рибоза (вместо дезоксирибозы, входящей в состав ДНК). На момент открытия Уотсоном и Криком трехмерной структуры ДНК молекулярные биологи и генетики всерьез интересовались ее родственной молекулой. Незадолго до их прорыва многие ученые уже полагали, что РНК имеет большое значение для работы клетки.

В то же время у них были некоторые вопросы. Так, количество ДНК в клетках разных органов, например мозга и печени, остается неизменным, а вот объем РНК, судя по всему, варьируется. Более того, ДНК обнаруживалась только в ядре, в то время как РНК можно было найти и за его пределами в цитоплазме — той части клетки, в которой протекает

большая часть химических процессов. Еще больше исследователей запутывало то, что количество РНК в клетке, очевидно, зависело от активности самой клетки. Растущая клетка, производящая большое количество белка, содержит больше РНК, чем взрослая и переживающая меньше химических процессов. Например, клетки печени, считающиеся фабрикой по выработке белка, оказались буквально набиты РНК. Кроме того, РНК также обнаруживалась в тех же областях цитоплазмы (в небольших круглых органах, называемых рибосомами), где происходило производство белка.

Итак, становилось ясно, что если ДНК является хранилищем генетического кода наследственности, который каким-то образом транслировался в последовательности аминокислот, составляющие белки, то РНК играет непосредственную роль в создании таких белков. Было понятно, как нить ДНК может превратиться в копию РНК — достаточно лишь заменить Т (тимин) на У (урацил) во время копирования. Уже в 1947 году двое ученых из Страсбурга — Андре Бойвин и Роджер Вендрели предположили, что ГАЦТ-последовательности ДНК копируются подобным образом на ГАЦУ-последовательности РНК, которая действует в качестве курьера, переносящего код в цитоплазму, где впоследствии в рибосомах формируются соответствующие белки. Оставалось лишь понять, как четыре буквы ГАЦУ превращаются в 20-буквенный белковый код.

Летом 1953 года, вскоре после публикации первой сенсационной работы Крика и Уотсона, Крику неожиданно пришло письмо от теоретического физика из России Георгия Гамова. Он был членом группы ученых, предложивших теорию Большого взрыва в качестве объяснения происхождения Вселенной. Идея двойной спирали очень его увлекла. В своем письме Гамов предлагал версию механизма, с помощью которого код ДНК транслируется в первичные последовательности нуклеотидов. Он считал, что триплеты А, Г, Ц и Т должны кодировать каждую аминокислоту. Но Крик чувствовал — что-то не сходится. Соединив четыре нуклеотида случайными способами, можно получить 64 триплета, а в белках встречается всего 20 аминокислот. Обдумав это, Гамов выдвинул оригинальную идею: триплеты могут частично перекрывать друг друга, и код для одной аминокислоты является одновременно частью кода для другой. Крик не поверил в эту идею, но взял письмо Гамова с собой на обед в неизменный паб *Eagle*. Предложение русского физика заставило Уотсона и Крика возобновить обсуждение загадки белков.

Вскоре после этого Уотсон вернулся в Америку, и пара ученых лишилась возможности обмениваться идеями. Более того, работа над этой

задачей остановилась на несколько лет.

Летом 1954 года Крик и Уотсон снова воссоединились на три недели в Вудс-Холе в штате Массачусетс. Там же присутствовали Гамов и его жена. После обеда Крик и Уотсон обычно сидели вместе с семьей Гамовых на берегу, смотрели, как великий физик показывает карточные фокусы, и болтали все о той же загадке. После письма Крику Гамов составил список людей, которые тоже интересовались ее решением. Через какое-то время, не без участия Уотсона и Дельбрюка, была организована «вечеринка с виски и РНК», приглашения на которую получили лишь ученые из списка Гамова. Из нее вырос «клуб галстуков РНК», своего рода джентльменский клуб, насчитывающий всего 20 членов — по количеству аминокислот. Помимо Крика, Уотсона и Гамова в него вошли Мартинас Ичас, Алекс Рич и Сидни Бреннер, выходец из ЮАР и выпускник Оксфорда. Весной 1953-го Бреннер вместе с группой молодых ученых приехал из Оксфорда в Кембридж, чтобы встретиться с Уотсоном и Криком и посмотреть на их модель. На тот момент он занимался написанием докторской диссертации по молекулярной биологии и изучал бактериофаги. Во время прогулки с Уотсоном по саду Бреннер узнал об эксперименте Херши и Чейз. В момент создания клуба Бреннер был научным сотрудником лаборатории молекулярной биологии Совета медицинских исследований в Кембридже, но не утратил интереса к ДНК и генетике. Каждый из членов клуба получил по особому галстуку, сшитому в Лос-Анджелесе по проекту Гамова. Булавки для галстуков были разными — на каждой было написано сокращенное название одной аминокислоты. Например, на булавке Крика стояли буквы *tyr* — тирозин. Разумеется, это была всего лишь игра, ведь члены клуба даже не встречались вживую. Но, как и в случае с фаговой группой, они обменивались всеми публикациями и новостями, которые могли принести пользу общему делу. По словам британского журналиста и писателя Мэтта Ридли, составившего биографию Фрэнсиса Крика, последний являлся «главным мыслителем-теоретиком… дирижером в этом научном оркестре».

Бреннер математически доказал, что идея перекрывающих друг друга триплетов бесперспективна. К Крику и Лесли Оргелу присоединился друг и соратник Крика, молодой валлийский математик Джон Гриффит, попытавшийся исключить некоторые триплеты, которые попросту не могли бы существовать. Например, он вычеркнул из списка триплет ААА, потому что при расположении рядом с идентичной буквой А он мог бы вызвать затруднения. Методом исключения они рассчитали, что может существовать всего 20 осмысленных вариаций. Результаты этой работы

были опубликованы в 1957 году в *Proceedings of the National Academy of Science*. К сожалению, они были абсолютно неверными.

Тем не менее у членов клуба уже появлялись кое-какие полезные идеи. Ген с его длинной нитеобразной молекулой, состоящей из определенных последовательностей Г, А, Ц и Т (иногда до тысячи или более букв), кодирует определенный белок, имеющий аналогичное строение — длинную цепь из 20 аминокислот, также расставленных в определенном порядке. Члены клуба знали, что серповидно-клеточная анемия (заболевание, характеризующееся наличием в красных клетках крови гемоглобина с аномальной структурой) вызывается мутацией в гене, кодирующем бета-глобин. Поломка в генетическом коде выражалась в неправильном строении гемоглобина. Крик обратил внимание на поступающие из разных источников идеи о том, что в переходе от генов на основе ДНК к сборке белков в рибосомах, скорее всего, участвуют две разные формы РНК. Одна форма, которую мы сегодня называем информационной РНК, или иРНК, копирует код всего гена из хромосомы внутри ядра и переносит его к рибосомам. Интересно, что информационная РНК была открыта группой исследователей в гарвардской лаборатории Уотсона. Вторая форма РНК, названная транспортной РНК, или тРНК, выбирает отдельные аминокислоты и, действуя в соответствии с кодом иРНК, присоединяет их по одной к формирующейся белковой цепочке. Таким образом, код, записанный нуклеиновой кислотой, переносится к месту строительства белков и воплощается в нем на практике.

Кодирующие триплеты ДНК путем проб и ошибок были в конце концов открыты группой, в которую входили Маршалл Ниренберг, Хар Гобинд Коран и Северо Очоа. Сегодня мы знаем, что триплеты ДНК, или кодоны, кодируют конкретные аминокислоты, но при этом одной аминокислоте может соответствовать более одного кодона. Например, для аминокислоты лейцина существует шесть различных кодонов (ЦТТ, ЦТЦ, ЦТА, ЦТГ, ТТА и ТТГ), для фенилаланина — две (ТТТ и ТТЦ), а для метионина всего одна (АТГ). Кроме того, некоторые варианты триплетов (ТАА, ТАГ и ТГА) не кодируют аминокислоты, но являются генетическим вариантом точки, которая ставится в конце последовательности аминокислот, прекращая сборку белка. Они известны как стоп-кодоны, или терминаторы.

Итак, очередной шаг к пониманию общей картины был сделан, но он вызвал новые вопросы. «Фабрики» по производству белка нуждаются в контроле. Как именно клетка понимает, какой белок ей нужно собирать? Как она решает, что на данном этапе жизни ей требуется именно этот

белок? Как запускается и останавливается производство?

* * *

Возможно, вы помните, что большой вклад в открытие Крика и Уотсона внесла фаговая группа — сообщество ученых из разных стран мира, работающих с вирусами, заражающими бактерии. Троица ученых из Парижа, Андре Мишель Львов, Жак Моно и Франсуа Жакоб, занимались изучением фагов и бактерий-носителей в Институте Пастера. Они сконцентрировали свои усилия на бактериях, которые использовались во всех экспериментах с фагами, — *Eschurichia coli,* или, для краткости, *E.coli*. Эти бактерии чаще всего встречаются в человеческом кишечнике. Парижскую группу интересовало открытие, сделанное их американскими коллегами Джошуа Ледербергом и Эдвардом Тейтемом. Американские ученые заявляли, что, вопреки распространенным представлениям, бактерии ведут что-то вроде половой жизни. Обычно бактерии размножаются бесполым путем — дочерний организм просто отпочковывается от материнского, как если бы сосиску перетянули посередине, сделав из одной две. Но иногда у бактерий появляется вырост, играющий роль полового органа, при помощи которого она вводит свой генетический материал в тело другой бактерии. Ученые в шутку называли подобные действия «коитусом».

В 1955 году Жакоб вместе со своим коллегой Элаем Уоллманом стал изучать, как генетический материал переносится от одной бактерии к другой. Они знали, что гены бактерий, как и любых других форм жизни, состоят из ДНК, а также расположены вдоль одной длинной хромосомы, замкнутой в кольцо, которое в одной точке присоединяется к внутренней стороне стенки бактерии. Жакоб и Уоллман выяснили, что в процессе «коитуса» хромосома очень медленно вытягивается из «мужской» клетки и через клеточную стенку медленно проникает в «женскую». В то время как на почкование бактерии требовалось всего 20 минут, «бактериальный секс» занимал почти два часа. Это позволило Жакобу и Уоллману провести несколько экспериментов с «прерванным коитусом», в ходе которых они останавливали процесс в определенные сроки в течение этих двух часов. Поскольку гены бактериальной хромосомы всегда проникают сквозь клеточную стенку в одной и той же последовательности, они смогли наблюдать влияние определенных мутировавших генов и на основе этого определить, в какой части хромосомы находятся гены, отвечающие за те

или иные свойства бактерии.

Затем французские ученые решили пойти в своем эксперименте еще дальше и определить, как именно контролируются гены внутри бактерии.

Они сфокусировались на трех генах, позволяющих бактериям транспортировать лактозу внутрь, а затем перерабатывать ее в два других сахара с меньшим количеством компонентов — глюкозу и галактозу. Бактерии нет смысла постоянно держать эти гены в активном состоянии, если лактоза в окружающей среде отсутствует. Французская группа выяснила, что в химии генов имеется механизм контроля. Когда лактозы поблизости не наблюдалось, он активировал «репрессор», который приостанавливал работу трех соответствующих генов. В присутствии лактозы репрессор прекращал действовать, а генетическая область рядом с генами, названная промотором, активировала их экспрессию.

Мы не станем вдаваться в генетические детали. Важно лишь понимать, что в клетках всех живых организмов существуют регуляторные системы, которые включают и выключают гены. Более того, эти системы умеют отслеживать ключевые сигналы, поступающие из-за пределов генома (в данном случае — наличие сахара (лактозы) в окружающей бактерию среде). Это была первая научная демонстрация того, что сегодня мы называем генетической регуляцией, и в 1965 году она принесла Львову, Моно и Жакобу Нобелевскую премию по медицине и физиологии.

* * *

А теперь пришло время магии. Я предлагаю вам прокатиться на волшебном поезде. Представьте себе, что мы внезапно уменьшились до микроскопических размеров, в тысячу раз меньше ретровируса. Клетка человеческого организма стала для нас размером с мегаполис, а нуклеотиды, входящие в состав ДНК, видны невооруженным взглядом. Всего доля секунды нужна нам, чтобы забраться в вагоны и начать увлекательное путешествие.

Звучит свисток — и мы пускаемся в путь. Прямо перед нами слева направо простирается невероятно прекрасная сияющая двойная спираль. Мы приближаемся, она оказывается плоской, но сияние не прекращается, и ее расположение не изменяется. Мы видим, что спираль принимает форму железнодорожного полотна с двумя рельсами и близко расположенными друг к другу шпалами. В течение пары секунд мы можем наблюдать невероятную структуру ДНК вблизи. Затем я останавливаю двигатель, и

наш волшебный поезд зависает в клубах пара прямо над полотном. Вы выходите из вагона, чтобы получше рассмотреть, где мы находимся.

Мы прогуливаемся вдоль сияющей молекулы ДНК в направлении будущего движения нашего поезда.

То, что мы принимали за рельсы, оказывается чем-то вроде лент, состоящих из чередующихся четырехконечных звезд и пятиугольников, расположенных под прямым углом к шпалам. Вид этой конструкции потрясает. Звезды и пятиугольники собраны из сверкающих шаров, соединенных силовыми линиями.

Вы подходите поближе, как и я, завороженные этим зрелищем.

— Итак, шары — это атомы, из которых состоят компоненты молекулы?

— Да.

— А кресты и пятиугольники — это?..

— Пятиугольники — это дезоксирибоза, а звезды — поддерживающие молекулы фосфата.

— И из них сделаны рельсы?

— Фосфатные звезды формируют внешний каркас, о котором спорили Уотсон и Крик. Каждая молекула сахара соединяет каркас со шпалой.

— А светящиеся линии между атомами — это стабильные ковалентные связи?

— Да. Фосфаты скрепляют всю конструкцию воедино, а сахар соединяет рельсы со шпалами. Кстати, пора бы присмотреться к ним повнимательнее.

Я позволяю вам медленно пройтись вдоль путей, рассматривая шпалы.

— Они прикрепляются к внутренним углам каждого пятиугольника?

— А что еще вы видите?

— Каждая шпала состоит из двух деталей, соединенных посередине.

— Да, это два комплементарных нуклеотида, но на самом деле соединение не расположено точно в центре.

— Это было бы странно, ведь комплементарные нуклеотиды имеют разную структуру. Вот здесь соединение ближе к верхнему рельсу, а в следующей шпале — к нижнему.

— Пурины (гуанин и аденин — Г и А) шире, потому что содержат по два смежных атомных кольца. А пиримидины (тимин и цитозин) короче, потому что в их состав входит только по одному кольцу.

— Получается, что, так или иначе, шпала всегда состоит из одного пурина и одного пиримидина?

— Да. Это-то и объясняет их форму. Присмотритесь к соединению в

центре шпалы и обратите внимание, как совпадают стыки нуклеотидов. Вам не кажется, что это на что-то похоже?

— Да, как будто два соединенных кусочка пазла.

— Именно.

— Поэтому они комплементарны?

— Да. Теперь вы понимаете, почему молекула имеет именно такое строение?

— Значит, в настоящем ДНК нуклеотиды похожи на бусины, нанизанные на леску из фосфатов и сахаров?

— Нет. Был один ученый, кажется, математик, который привел Крику такое сравнение. Но он был не прав. Крик ответил ему, что леска — это вся ДНК.

— ДНК включает и фосфаты, и сахара, не только нуклеотиды, так?

— Да. Вся молекула должна иметь именно такую структуру. Вы понимаете почему?

Вы еще раз прогуливаетесь вдоль полотна, обдумывая мой вопрос.

— Нуклеотиды, то есть основания, не контактируют между собой по всей длине цепи?

— Нет. Они встречаются лишь парами и формируют шпалы. И у них всегда есть комплементарные партнеры. А соединяются они с Т, Г с Ц или наоборот.

Несколько секунд вы рассматриваете лежащее перед вами биологическое чудо.

— Получается, код заключен в шпалах?

— Именно. Они же объясняют, как этот код реплицируется и формируется новая дочерняя нить ДНК и как код из генов транслируется в белки. Важно понять, что код содержится в каждом из рельсов. Если мы возьмем верхний рельс, то код будет определяться последовательностью из половинок шпал. Вы можете его прочитать, достаточно лишь пройти вдоль путей, называя каждый из нуклеотидов своей буквой.

— Давайте я попробую. А, А, Ц, Т, Г, Ц… Кажется, я понимаю, как это работает. Но зачем нужен второй рельс?

— Код уже скопирован на дочернюю нить. На втором рельсе вы видите такую копию.

— Ага! Выходит, двойная спираль — это на самом деле две копии кодирующей ДНК?

— Да, две взаимодополняющие последовательности. Хотите посмотреть, как она копирует сама себя?

— Конечно!

Мы отходим на пару шагов от полотна, из нашего паровоза вырывается облако дыма. Рельс начинает вибрировать.

— Что происходит?

— Для того чтобы скопировать саму себя, двойная спираль должна разделиться на отдельные нити. Обычно это происходит под влиянием энзима, но простого нагревания тоже достаточно. Тепло дает энергию, которая позволяет разорвать связи между шпалами.

— Значит, связи, которые удерживают шпалы вместе, нестабильны?

— Да. Это достаточно слабые водородные связи, которые мы упоминали, когда говорили о Лайнусе Полинге и его исследованиях.

Мы смотрим, как шпалы расходятся, будто кусочки мозаики. На горизонте появляется облако и начинает двигаться вдоль верхнего рельса с его половинками шпал.

— Что это?

— Это облако — энзим, белок под названием синтетаза, который способствует репликации ДНК.

Мы смотрим, как облако скользит вдоль отделившегося рельса слева направо. Оно выбирает из окружающей среды необходимые нуклеотиды и соединяет их с парами — А с Т, Ц с Г, Т с А и Г с Ц. Еще один элемент облака, вероятно, другой энзим, собирает необходимые фосфаты и сахара и строит второй рельс.

Вы так поражены скоростью этой работы, что не в состоянии вымолвить ни слова. Облако проносится мимо нас всего за несколько секунд, и вот уже перед нами простирается новенький сверкающий путь.

— И это все?

— Почти. Но перед тем, как мы поедем домой, я хотел бы показать вам еще кое-что. Нам нужно будет проехать по этому новому пути.

В мгновение ока перед нами появляется волшебный поезд, готовый к продолжению путешествия. Мы заходим в него, даем сигнал и на всех парах мчимся на восток.

— Следите, когда впереди покажется красный свет.

Через несколько километров вы замечаете на горизонте красное сияние.

— Он прямо на нашем пути, справа.

— Да. Должно быть, он льется из дочерней копии.

Я объясняю вам, что рельс, расположенный ближе к нам, называется смысловой нитью, а другой путь, то есть дочерняя копия, — антисмысловой. Генетические механизмы считывают эту информацию по мере движения в противоположном направлении. Я глушу двигатель, чтобы

мы могли понять, что означает красный свет.

— Смотрите на шпалы.

Вы садитесь на корточки, чтобы приглядеться. Поначалу вам кажется, что все в порядке. Стык двух элементов, как и раньше, находится чуть ближе к краю — более короткий нуклеотид расположен слева, а более длинный — справа. Но затем вы понимаете:

— Если слева Ц, то правая половинка шпалы должна быть Г. Но это не так, вместо нее стоит А.

— И?

— Значит, механизм копирования совершил ошибку.

— Верно.

— Так это… мутация?

— Именно так. Точнее говоря, это то, что мы называем точечной мутацией — неправильное копирование всего одного нуклеотида. Но если (а вернее, когда) эта антисмысловая нить скопирует сама себя, к мутировавшему нуклеотиду присоединится тимин, мутация окажется зафиксированной в двойной спирали и начнет воспроизводиться. Если это произойдет во время формирования половой клетки (сперматозоида или яйцеклетки), мутация перенесется в геном нового поколения.

— И насколько часто случаются такие мутации?

— Чаще, чем вы можете себе представить. Но в облаке, что мы видели раньше, имеется механизм компенсации, который обычно распознает и исправляет их. Хотя иногда мутациям все-таки удается просочиться в геном.

— И это вызывает заболевания?

— Большинство мутаций не связано с болезнями. Они возникают лишь в случае, если мутация возникает в участке ДНК, который играет важную роль во внутренней генетике потомка, или если она сильно влияет на ген, кодирующий тот или иной белок.

*** * ***

В начале XX века голландский ботаник Хуго де Фриз совершил прорыв в науке, доказав, что менделевские дискретные единицы наследственной информации могут изменяться под влиянием мутаций. Поразительно, но он сделал это, не зная ничего о структуре ДНК или строении гена. Как мы только что видели, мутация — это ошибка в последовательности нуклеотидов, возникшая во время копирования ДНК.

Мутации могут происходить (хотя и редко) в рамках обычного процесса копирования, но появляются гораздо чаще, если в ходе репликации на ДНК воздействуют внешние факторы, например токсичные химические вещества или избыточные дозы радиации.

Существует множество видов мутаций. Мы с вами наблюдали самую простую, в рамках которой один нуклеотид был заменен другим. Такая мутация называется точечной. Так называемые мутации со сдвигом рамки генетического кода происходят в результате удаления одного нуклеотида. Представьте, какие последствия это может иметь для следующего за таким пропуском кодона. Удаление одного нуклеотида смешает всю последовательность идущих за ним триплетов и превратит строительство белка в настоящий хаос. Даже точечная мутация в гене, кодирующем белок, может привести к изменению аминокислот в этом белке. Именно таким образом возникает серповидно-клеточная анемия. В данном случае мутация заменяет аденин в гене, кодирующем бета-глобин, тимином. При трансляции поврежденного кода вместо глутаминовой кислоты в структуру белка встраивается валин. Так формируется аномальный гемоглобин, который и вызывает заболевание. Если потомок получает всего одну копию мутировавшего гена, он страдает от слабой формы анемии и по странному стечению обстоятельств получает защиту от малярии. Двойная доза мутировавшего гена, полученная от обоих родителей, приводит к развитию острой формы заболевания, которая может оказаться смертельной в первые годы жизни человека. Мутации, воздействующие на клетки тканей и органов тела, а не на половые клетки, являются одной из причин возникновения различных видов рака.

Для того чтобы дать вам базовое понимание генетики, я должен объяснить еще несколько терминов. Помимо половых хромосом X и Y мы наследуем от каждого из родителей еще по 22 неполовых хромосомы, или аутосомы. Это означает, что и мужчины и женщины получают по две копии каждого из генов, входящих в состав таких хромосом. В случае, если мутация возникает в гене аутосомы во время формирования яйцеклетки или сперматозоида, она влияет только на одну из двух копий, получаемых ребенком. Если второй, правильной, копии гена достаточно для удовлетворения биохимических потребностей организма, то в его внутренней химии не происходит никаких изменений и болезни не появляются. Такой тип мутаций называется рецессивным. Но иногда даже одного гена достаточно, чтобы перевернуть всю внутреннюю химию с ног на голову, даже несмотря на то что парный ген абсолютно нормален. Такую мутацию называют доминантной. Если доминантная или рецессивная

мутация вызывает заболевание, врачи называют его «наследственным нарушением обмена веществ» или «врожденной ошибкой метаболизма».

Из-за мутаций доминантных генов возникают многие заболевания, например болезнь Хантингтона, при которой у человека в течение жизни существенно ухудшается функционирование мозга. Для возникновения наследственного нарушения обмена веществ недостаточно одного рецессивного гена, но если копии одинаковых рецессивных мутирующих генов имеются у каждого из родителей, ребенок с вероятностью 25 % наследует именно их и при отсутствии нормальной версии гена у него разовьется болезнь.

Один из 2500 детей, рожденных у родителей-европеоидов, страдает от муковисцидоза, что делает его самым распространенным наследственным заболеванием. Оно вызывается рядом мутаций, воздействующих на ген-регулятор *CFTR* (муковисцидозный трансмембранный регулятор), расположенный в области q31–32 седьмой хромосомы человека. Этот ген кодирует ионный канал, участвующий в переносе химических веществ через мембраны клеток. Муковисцидоз — это, пожалуй, самый известный пример болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования. Однако существуют и другие заболевания, которые потенциально можно излечить добавлением одного «нормального» гена. Все эти болезни, включая муковисцидоз, являются объектами интенсивных современных исследований, направленных на создание генной терапии.

Еще один тип мутации ведет к возникновению заболеваний с рецессивным типом наследования через половые хромосомы. Женщины имеют две половые X-хромосомы, а мужчины — только одну, наследуемую от матери. Это означает, что рецессивный ген, входящий в состав X-хромосомы, зачастую не оказывает влияния на женщин, но при наследовании мужчиной превращается в доминантный. Мутации подобного рода вызывают гемофилию — заболевание, которое уничтожило не один королевский дом в Европе. Они же являются причиной цветовой слепоты, которая имеется у 7–10 % мужчин, и некоторых видов мышечной дистрофии.

Такие мутации, затрагивающие всего один ген, обычно наследуются в соответствии с законами Менделя. К ним относятся, например, ахондроплазия и болезнь Хатчинсона, наследуемые по аутосомно-доминантному типу, муковисцидоз с аутосомно-рецессивным типом наследования и заболевания, вызываемые изменениями в половых хромосомах. На сегодня ученые выявили более 5000 моногенных заболеваний, вызываемых мутациями. Некоторые мутации изменяют

количество хромосом (как при синдроме Дауна), удаляют, копируют, фрагментируют или иным образом повреждают их структуру, что приводит к огромному количеству заболеваний. Как уже говорилось, мутации часто являются причиной рака, который обычно возникает в полностью развитых тканях через много лет после эмбриогенеза. Другие хромосомные аберрации затрагивают половые клетки, что может мешать правильному развитию плода и приводить к врожденным аномалиям или наследственным нарушениям обмена веществ. В таких случаях ясное понимание генетической причины (или причин) произошедшего необходимо как для профилактики, так и для лечения.

Медицинский подход к мутациям включает консультации с генетиками. Например, пара, которая хочет завести ребенка, но осознает риск развития у него определенных заболеваний, может получить всю необходимую информацию и принять решение на ее основе. Широко распространяется информация о рисках, связанных с повышением возраста материнства, облучением половых клеток и плода, принятием некоторых лекарств (например, талидомида), контактом с химическими веществами и вакцинацией против краснухи. Новые технологии, такие как преимплантационная генетическая диагностика, позволяют проводить генетический скрининг эмбрионов, состоящих всего из 16 или 32 клеток, и отбирать для имплантации самые здоровые. Сегодня для предсказания генетических отклонений применяется скрининг отдельных эмбриональных клеток. Подобные действия не только снижают вероятность развития серьезных осложнений у детей, на которых влияют факторы риска, но и позволяют прекратить распространение мутации в будущих поколениях. Разумеется, такая «позитивная форма евгеники» должна следовать множеству этических и моральных принципов, которые распространяются как на врачей, так и на пациентов.

Лечение онкологических заболеваний — еще одна область, в которой интенсивное изучение мутировавших генов дает надежду на разработку более эффективных технологий лечения. Здесь речь идет о более сложных генетических отклонениях, чем в случае с наследственными заболеваниями. Очень часто на развитие болезни влияют множественные мутации или факторы среды. На генетическом уровне рак включает несколько стадий развития, на которых возникают множественные мутации, воздействующие на регуляторные пути. Последние исследования показывают, что для развития рака эти мутации должны взаимодействовать между собой. Главной областью исследований на сегодня как раз и является природа такого взаимодействия и регуляторные пути, на

функционировании которых оно сказывается. Расшифровка человеческого генома позволила с такой точностью увидеть генетические изменения, являющиеся предпосылками к раку, что американские онкологи Фогельштейн и Кинцлер даже заявили, что «рак, по сути, является генетическим заболеванием».

От 15 до 20 % женщин, страдающих от рака груди, имеют старших родственниц с тем же заболеванием, а 5 % всех случаев рака груди связывают с мутацией в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Генетики предсказывают, что шанс развития рака груди на каком-то этапе жизни у женщин, имеющих подобные мутации, составляет 80 %. Сегодня существуют различные способы снижения этого риска — профилактическое удаление яичников, регулярное обследование и возможность оперативного вмешательства на ранних стадиях.

В 2006 году в Америке было проведено первое комплексное мультицентровое исследование более 13 тысяч генов из клеток, пораженных раком груди и прямой кишки. Располагая расшифровкой «здорового» человеческого генома, ученые смогли провести сравнительный анализ и выяснили, что отдельные опухоли содержат до 90 мутировавших генов. Судя по всему, лишь небольшая их часть играет активную роль в онкологических процессах (по оценкам исследователей, примерно 11 для каждого типа рака). Воодушевленный этими открытиями, Национальный институт здравоохранения США занялся составлением атласа раковых геномов (*The Cancer Genome Atlas Project*, или *TCGA*). Целью проекта является расшифровка генома каждого типа рака, поражающего человека, и выявление типичных для всех них генетических аномалий путем сравнения с геномом здорового человека. В пилотных исследованиях изучаются рак легкого, мозга и яичников. Этот проект вовсе не воздушный замок: рак уже сдает позиции по многим фронтам, сегодня некоторые его формы полностью излечимы хирургическим путем или с помощью лучевой, химио — и иммунотерапии. То, что когда-то считалось смертным приговором, превращается в хроническое, но контролируемое состояние.

7. Следующий логический шаг

Три главных компонента научных исследований — думать, говорить и делать; из них мне больше всего нравится последнее, и это я, наверное, делаю лучше всего. Думать я тоже умею неплохо, а вот говорить — не очень.

Фредерик Сэнджер

В конце 1960-х мне повезло стать студентом-медиком в Шеффилдском университете. Уотсон и Крик еще были относительно молоды, и их открытие было сделано всего 15 или 16 лет назад. Я помню ощущение чуда, когда преподаватели рассказывали нам о строении ДНК, и помню, как ясно и просто ее четырехбуквенный код расшифровывался в белки. У нас были лекции по генетике, на которых мы поняли, что мутации — важный шаг в понимании самых разных наследственных болезней, включая так называемые наследуемые ошибки метаболизма. Нам также рассказывали о важности этих открытий для родственной отрасли знания — эволюционной биологии. Припоминаю, как волновало меня понимание того, что биология и медицина вот-вот увидят мир совершенно по-другому, основываясь на более глубоком понимании ДНК и ее молекулярных вариаций. Это понимание, естественно, повлияет не только на ученых-биологов и врачей, но и на человечество в целом. Однако на том этапе многие важные вопросы еще оставались без ответов.

Вот один очевиднейший вопрос: как оплодотворенное яйцо (зигота) чудесным образом развивается в сложный организм — человеческого ребенка? Как эта удивительная молекула, ДНК, хранит не только наследственную информацию индивидуума, но и набор инструкций, по которому одна клетка, зигота, дает начало развитию эмбриона с самыми разными клетками, тканями и органами, из которых затем получается человеческое дитя?

Науке было многое известно о развитии тканей эмбриона, однако ученые очень мало знали о генетике, регулирующей соответствующие процессы. Работы в Институте Пастера (Франция) впервые приоткрыли завесу тайны: они дали нам понимание того, как гены активируются и деактивируются включением и выключением последовательности

нуклеотидов — промотора. Это был первый шаг на пути к тому, что сегодня мы называем «регуляцией экспрессии генов».

В те времена мы уже знали, что клетки, из которых состоят различные ткани и органы человеческого тела (например, клетки мозга, или лимфоциты, борющиеся с инфекцией в нашей крови, или клетки, из которых состоят почки, печень, сердце или лёгкие), содержат в ядре одну и ту же ДНК. Разница в структуре и функциях этих клеток и, соответственно, формирование различных тканей и органов подразумевает, что должна быть какая-то разница в экспрессии генов. Здесь возникает вопрос, чем вызваны различия — разными генами или разницей в профилях или времени экспрессии одних и тех же генов?

На этом вопросы не заканчивались.

Каким бы ни было объяснение — отдельные гены для отдельных клеток или разные профили экспрессии одних и тех же генов, — все равно должна существовать система, которая решает, какой именно ген (или какой профиль) запустится для тех или иных клеток, тканей и органов. Это будет ключевым фактором в планировании и регулировании развития человеческого эмбриона. Скорее всего, схожие механизмы будут работать для эмбрионов всех животных, а может быть, даже для растений.

Вспомним Сиднея Бреннера, который вместе с Криком изучал трансляцию генов в белки в Кавендишской лаборатории. В 1973 году, работая в лаборатории Центра медицинских исследований в Лондоне, Бреннер опубликовал работу по этому вопросу. Она начиналась так: «Как гены могут определять сложные структуры высших организмов? Биология еще не знает ответа на этот важный вопрос». Он объяснял, что на данный момент многие молекулярные механизмы, ранее найденные у микробов, в таком же виде были найдены в эукариотических клетках — клетках животных и растений, в которых есть ядро. Генетический код оказался универсальным — и механизмы синтезирования белка по этому коду тоже. «Существует много объясняющих это теорий [как ДНК высших организмов контролирует регуляцию экспрессии генов], но вопрос в целом остается невыясненным». Бреннер выбрал другую модель, чтобы изучить, как устроены и организованы гены животных. В своей работе он рассказал об этой новой модели: миниатюрный круглый червь *Caenorhabditis elegans* длиной в миллиметр, обитающий в почве средних широт. *C. elegans* обладает рядом весьма привлекательных в рамках данного исследования черт. Червь не является паразитом и не заражает лаборантов; у него очень простая структура — всего 959 клеток; его легко разводить; он прозрачный и его легко рассмотреть под микроскопом; его геном состоит из всего пяти

пар аутосом и одной пары гетерохромосом; у него два пола — гермафродиты и мужские особи.

Короче говоря, для генетиков червь представляет идеальный образец для экспериментов: его легко разводить, безопасно хранить в больших количествах и у него есть особи различных полов и генетика, которую легко изменять.

В своей работе Бреннер показывает, как в рамках экспериментов он вносил изменения в более чем 300 генов червя, чтобы показать, как эти изменения отразятся на его биологическом строении и поведении. Но даже на примере такого простого организма Бреннер увидел, что генетика его намного сложнее, чем он мог себе представить. На простые извивающиеся движения червя влияли 77 различных генов. Однако его дальнейшее изучение показало, что модель для эксперимента была выбрана правильно. Модель была способна на практике продемонстрировать, как работают гены, в частности, как они регулируют загадочные и сложные изменения, происходящие в процессе развития эмбриона, когда его стволовые клетки начинают меняться и формируют множество различных тканей и органов.

Модель Бреннера внушала надежду. Ею воспользовались во многих научных центрах. По мере того как знания становились более глубокими, вместо *C. elegans*, который когда-то заменил фруктовых мушек, ученые исследовали геном рыб, лягушек, ланцетников и млекопитающих (мышей), а также многих растений.

Человеческое тело состоит из более чем 200 различных типов клеток, формирующих конечности, ткани и органы, которые выполняют отдельные функции. Чтобы из зиготы сформировалось всё вышеуказанное, она должна состоять из так называемых тотипотентных клеток, которые могут развиться в любую ткань человеческого организма, включая плаценту и эмбриона. Первая дифференциация на этом этапе — из тотипотентных в плюрипотентные клетки. У последних есть множество вариантов развития, но они не превратятся в клетки внезародышевых органов. Плюрипотентные клетки — это клетки, из которых развиваются более сложные структуры и при дальнейшей дифференциации начинают формироваться различные ткани и органы. Эти же клетки, также называемые стволовыми, остаются в нашем организме на протяжении всей жизни, восстанавливая поврежденные ткани в постоянном круговороте, необходимом для нормального физиологического функционирования организма и его здоровья. Чтобы сделать возможной трансформацию эмбриона с такой удивительной точностью, каждая клетка должна «знать» о своей дальнейшей судьбе. Эта судьба определяется точно выверенной

бюрократией генетического механизма, включая эпигенетическую регуляцию, о которой мы поговорим в следующей главе, а также сущности, известные как гены-регуляторы.

До конца 1980-х генетики, работавшие с фруктовыми мушками, открыли группу генов, которая отвечала за порядок расположения отдельных сегментов тела насекомого в процессе формирования эмбриона внутри яйца. Они назвали эту группу *homeobox*, или *Hox*. Дальнейшие исследования показали, что точно такой же набор генов *Hox* в том же порядке в определенной хромосоме играет очень важную роль в развитии эмбриона у животных. У человека план развития эмбриона, управляемый набором *Hox*, определяет правую и левую стороны, отвечает за нашу двустороннюю симметрию. Сравните наше строение с экзотическими морскими животными эхинодермами — к ним относятся, например, морские звезды и морские ежи. У них симметрия радиальная, как у долек апельсина или лепестков ромашки.

Человеческий эмбрион начинает развиваться из клеток зиготы, а набор генов *Hox* диктует ему, где будет голова, где на ней расположить глаза, нос и челюсти; позвонок за позвонком строится шея. Позвонок за позвонком двенадцать костей формируют грудную клетку с зачатками верхних конечностей и ребер. Точно так же формируются поясничные позвонки, которые будут поддерживать брюшную полость, и, наконец, крестцовый отдел позвоночника, который поддерживает таз и нижние конечности. Все располагается определенным образом относительно центральной оси нашего тела. Развитие набора генов *Hox* было важным шагом в эволюции животных. Их функция настолько важна, что они сохранялись неизменными в процессе естественного отбора на протяжении очень долгого времени. Например, хотя общий предок насекомых и человека жил в океанах 600 миллионов лет назад, если бы мы заменили *Hox* — ген в зиготе насекомого, отвечающий за расположение его глаз, на человеческий ген, глаз насекомого все равно развился бы правильно.

В *Hox* — генах закодированы белки, но не энзимы, они не участвуют в построении организма — кожи, почек, сердца, костей, а регулируют экспрессию генов (транскрипцию генов). Поэтому их также называют факторами транскрипции. Белки, закодированные *Hox* — генами, связаны с ключевыми нуклеотидными последовательностями в хромосомах (известны как гены-модификаторы), где они включают или выключают определенные гены. Со временем ученые открыли множество подобных генов-регуляторов, которые играют огромную роль в развитии эмбриона и функционировании человеческого организма на протяжении жизни.

Ключевые гены вроде группы *Hox* запускают процесс из нескольких шагов развития, включающий сигнальные гормоны и факторы транскрипции. В подобных системах один ключевой ген может запускать много вторичных генов, которые в свою очередь запускают другие гены, образуя каскад из сотен генов, которые и определяют «путь развития». Это гарантирует, что определенная часть эмбриона станет мозгом, конечностью, почкой или ногтем на ноге. Если посмотреть внимательнее на структуру сложной ткани, например конечности или почки, мы увидим, что она состоит из разных более простых тканей и клеток. Так, нога состоит из кожи, мышц, костей, нервов и кровеносных сосудов, и чтобы она развивалась правильно, нужно координировать между собой множество процессов, возможно, с местными системами связи между отдельными тканями. Несрабатывание всего лишь одного компонента может привести к катастрофе. Талидомид, ранее продававшийся без рецепта, широко использовался для купирования тошноты при беременности в 1950–60-х годах. Несколько лет спустя около 10 тысяч детей родились с серьезными нарушениями в формировании конечностей — с так называемой фокомелией. Причиной трагедии с талидомидом было нарушение развития кровеносных сосудов в зачатках будущих конечностей.

Ко времени публикации работы Бреннера в начале 1970-х мы еще мало знали о том, как гены регулируют развитие человека. Конечно, мы знали, что мозг человека при рождении относительно неразвит, продолжает расти и развиваться еще два-три года жизни младенца. Мы знали об изменении желез в период полового созревания, однако не знали, как гены это регулируют. Теперь известно, что половое созревание включает в себя очень глубокие изменения на генетическом и эпигенетическом уровнях: фактически мы возвращаемся к бурному водовороту развития эмбриона. Сейчас генетики считают его главной и самой важной фазой постэмбрионального развития. В том, как гены регулируют изменения в пубертатный период, много похожего на удивительную трансформацию гусеницы в бабочку, поэтому некоторые ученые считают это вариацией метаморфоза.

В препубертатный период и мальчики и девочки имеют примерно одинаковые пропорции мышечной, костной и жировой массы. Однако после запуска мощных эпигенетических и генетических механизмов тело ребенка претерпевает значительные изменения, включая бурный рост и изменения в пропорциях мышечной и жировой массы, которые отличаются у обоих полов. К концу полового созревания у мужчин в полтора раза больше костной и мышечной массы, чем у женщин, а у женщин в два раза

больше жировой ткани, чем у мужчин. Эти очевидные физические изменения сопровождаются также изменениями в клетках и тканях половых и относящихся к ним органов, например грудных желез у женщин и простаты у мужчин. Процесс полового развития запускается гормоном, сигнализирующим о необходимости производить гонадотропин *(GnRH)*, который вырабатывается гипоталамусом. Это, в свою очередь, стимулирует питуитарную железу. Она увеличивает выработку половых гормонов гонадотропинов, которые через кровеносную систему попадают в яичники или яички, где повышают уровень соответственно эстрогенов или андрогенов. Иногда подростки бывают капризными или нервными. Это и неудивительно, ведь в их теле происходят гормональные изменения невероятного масштаба. Мы только недавно узнали, что в пубертатный период под влиянием гормонов происходит своего рода перезапись нейронных цепей мозга и поведение меняется на взрослое.

Некоторые психологи считают, что индивидуальные различия в поведении зрелых особей и сопряженные с полом психические нарушения связаны с тем, как гормоны, влияющие на половое созревание, действуют на перезапись нейронных сетей в период взросления.

*** * ***

К 1990-м годам у биологов уже было базовое понимание того, как работают гены. Они знали, что гены кодируют несколько видов белков. Энзимы играют важную роль в наших внутренних химических процессах, из других белков строятся мембраны клеток, ткани кожи, глаз, волос и ногтей. Генетики узнали, где в 46 хромосомах человека располагаются сотни определенных генов. Они накопили ключевые знания о генетической регуляции. Появилось понимание того, что существуют дополнительные системы регуляции, которые не управляются ДНК. Становилось все очевиднее, что вне ДНК также есть системы, которые могут регулировать ее экспрессию, — системы, обладающие способностью изменяться на протяжении жизни индивидуума и получения им определенного опыта. Со временем станет понятно, что они — часть эпигенетической регуляционной системы, про которую я расскажу в следующей главе.

В 1953 году произошло революционное открытие — открытие структуры ДНК, которое дало начало развитию новой науки — молекулярной биологии, пересекающейся с медициной и биологией. Через несколько десятилетий мы узнали о запутанной системе человеческой

наследственности, развитии эмбрионов и работе клеток, тканей и органов на биохимическом уровне больше, чем за все предыдущее время. Все больше фактов указывало на то, что в человеческий геноме есть вирусы: в нем присутствовали вирусные последовательности генов и даже целые геномы вирусов. Одни генетики считали, что это просто мусор, оставшийся от давних инфекций, другие полагали, что эти куски генома на что-то активно влияют.

Тысячи генов были открыты в процессе кропотливых экспериментов с мутациями животных. В человеческом организме содержится от 80 до 120 тысяч белков. Предположим, что один ген кодирует один белок, тогда должно быть столько же генов. А это значит, что существует огромное количество еще неизвестных нам генов. Теперь генетики хотели знать не только последовательности отдельных генов. Следующим шагом должно было стать изучение структуры каждой хромосомы, а кроме этого — исследование всего генома. Только полностью разделив геном на секвенции, мы поймем, что лежит в основе нашего существования, — перефразируя Броновского, какие «генетические подарки» выделяют нас среди других животных. Все, что нам было нужно для совершения этого гигантского шага, — желание правительства профинансировать исследования, а также более эффективные техники чтения последовательностей ДНК.

В середине 1970-х в Кембридже британский биохимик Фред Сэнджер, который в то время уже был нобелевским лауреатом по химии за работу над структурой белков, впервые предложил новые техники автоматического секвенирования ДНК. Их потом так и назвали: секвенирование Сэнджера. Он использовал эти техники, чтобы впервые расшифровать геном организма полностью. Это был тот же организм, который я изучал, будучи и студентом, и доктором наук, — вирус-бактериофаг ФХ174. Это открытие принесло ему вторую Нобелевскую премию, и, таким образом, он стал единственным нобелевским лауреатом с двумя премиями по химии. Методология Сэнджера стала стандартной техникой секвенирования генома в лабораториях по всему миру и позволила изучить структуру десятков и тысяч генов. Тем не менее, по признанию самого Сэнджера, метод был медленным и требовал кропотливого труда. Ученым приходилось считывать показания с распечаток и тратить огромное количество радиоактивного фосфора, который использовался для того, чтобы помечать нуклеотиды. В середине 1980-х Лерой Худ и его коллеги в Калифорнийском технологическом институте придумали более быстрый и простой метод, который помечал нуклеотиды четырьмя видами

флуоресцентной краски, которую можно было считывать лазерным аппаратом. Другие техники для репликации последовательностей генов использовали культуру бактерий *E. coli* — небольшие количества ДНК можно было размножить, чтобы затем проще секвенировать. Итак, геном можно было разделить на более мелкие последовательности, а их размножить с помощью бактерий и автоматически секвенировать специальными аппаратами.

В 1984 году политическая составляющая вопроса достигла максимума: Министерство энергетики США заявило, что полностью расшифрует весь человеческий геном — 6,6 миллиарда нуклеотидных последовательностей. Комитет назвал проект *The Human Genome Project* (проект «Геном человека»).

Этот проект ошеломлял, но был фантастически амбициозным, вдохновляющим и волнующим. К 1987 году заявку полностью обсудили и ясно сформулировали цель: «Главная цель данной инициативы — понять устройство человеческого генома. Это знание необходимо для дальнейшего прогресса в медицине и других дисциплинах здравоохранения точно так же, как знание человеческой анатомии было необходимо для достижения нынешнего положения дел в медицине».

Проект начался в Америке и затем распространился на многие другие страны, превратившись в самый значительный проект по биологии в истории науки. В нем участвовало огромное количество разных ученых и научных групп. Это означало, что неизбежно возникнут разногласия относительно способов ведения исследования. Некоторые считали, что нужно сосредоточиться на одной хромосоме в отдельный момент времени, но это растянуло бы процесс на десять или даже пятнадцать лет. Некоторые политики не осознавали всей важности проекта и неодобрительно посматривали на его возможную стоимость, которая в таком случае поднималась до миллиардов долларов. Некоторых деморализовала перспектива настолько гигантского шага в неизвестность.

Но к началу 1990-х жребий был брошен. В 1990 году две главные финансирующие организации — Министерство энергетики США и Национальный центр исследования здоровья — объединили свои усилия. В том же году Джеймс Дьюи Уотсон, участвовавший в открытии структуры ДНК, был назначен управляющим программы Национального центра исследования здоровья. Теперь проект поддерживала репутация Уотсона, Национальная академия наук США, многие влиятельные молекулярные биологи и фонды от правительства и других официальных спонсоров в размере около 2,6 миллиарда долларов США. Уотсон немедленно

предложил сделать проект международным, заручившись помощью Великобритании, Германии и Франции. Свою лепту внесли многие другие европейские центры, в том числе Япония, Китай и Австралия. Фонд *Wellcome Trust* в Великобритании стал основной благотворительной организацией наряду с правительственными органами США.

Итак, все было организовано, скоординировано, профинансировано и готово к запуску. В ход пошли компьютеры и автоматы для расшифровки генетического кода. В целом предполагалось, что для завершения проекта понадобится около пятнадцати лет, но эта цифра изменилась с неожиданным появлением конкурента: американской коммерческой организации *Celera Genomics*. Необходимость соревноваться с частной коммерческой организацией внесла суматоху в некоторые очень тщательно продуманные планы.

8. Первые наброски человеческого генома

Я знаю, что это исторический момент. Это самая важная научная инициатива, которую когда-либо предпринимало человечество… Это навсегда изменит биологию.

Фрэнсис Коллинз

В субботу 12 февраля 2001 года две соперничающие организации — *Celera Genomics* и *Human Genome Project* (при поддержке множества правительственных и благотворительных организаций в США, Великобритании, Германии, Японии и Франции) — одновременно объявили о завершении первого этапа полной расшифровки генома человека. Это вызвало волну восторгов в мировых СМИ. Президент США Билл Клинтон начал хвалебную оду, которую подхватил премьер-министр Великобритании Тони Блэр, а вслед за ними национальные лидеры и ведущие ученые каждой из стран объявили о начале новой эпохи знания и научных исследований. Роджер Хайфилд, научный редактор *The Daily Telegraph*, выразился прямо: «Ученые-соперники открывают книгу жизни». По словам Энди Коглана и Майкла Ле Пейджа, корреспондентов *New Scientist*, геном скоро будут учить в школах как таблицу Менделеева. Не было никаких сомнений, что это открытие знаменует собой начало нового этапа в генетике и является огромным шагом вперед и логическим продолжением открытий в области ДНК. И так же как с ДНК, вновь начались конфликты между двумя соперничающими группами.

Директор *Human Genome Project* Уотсон сделал проект международным, заручившись таким образом поддержкой, благодарностью и преданностью многих ученых по всему миру. Кроме того, он выделил небольшую часть средств, чтобы донести социологические, религиозные и этические идеи, касающиеся проекта, до интеллектуалов и политиков. В академических кругах многие видели в *Celera Genomics* наглых выскочек, ведомых предприимчивым ученым Джоном Крейгом Вентером. Но следует отдать ему должное — Вентер благодаря проницательности и обаянию смог преуспеть в длинном списке удивительных научных прорывов, включая новые области генетических исследований. Как Уотсон, Крик и Уилкинс, Вентер отмечал, что его в свое время вдохновила книга

Шрёдингера.

Вентер развивался как ученый, работая в Национальном институте здоровья США рядом с кабинетом Маршалла Ниренберга, который внес вклад в открытие гистонового кода. В 1992 году Вентер, которому было сложно вынести неторопливость прогресса в его окружении, организовал собственную коммерческую лабораторию — Институт генетических исследований *(The Institute for Genomic Research — TIGR)*. Теперь он мог совмещать автоматизированное секвенирование с изобретенным его исследовательской группой новым подходом — «пулеметной лентой», в котором длинные генетические последовательности, найденные в живых организмах, можно было разбивать на более мелкие части. Разделяя геном на все более мелкие части, ученые находили повторяющиеся фрагменты, которые в дальнейшем можно было использовать для воссоздания целой нуклеотидной последовательности микроба или, скажем, человеческой хромосомы.

«Техника пулеметной ленты» могла ускорить работу над проектом, однако соперники Вентера заклеймили метод как потенциально неточный. Тем не менее в 1995 году Вентер опубликовал статью о своей первой победе: впервые был полностью расшифрован геном живого организма — бактерии *Haemophilus influenza*, вызывающей заболевания дыхательных путей и другие инфекции. После этого расшифровали геном бактерии, вызывающей язву, — *Helicobacter pylori*, в марте 2000 года наконец расшифровали геном насекомого — известной по экспериментам Томаса Ханта Моргана фруктовой мушки. И скептически настроенные научные круги были, так сказать, поставлены на место.

В 1998 году Вентер скооперировался с Перкином Элмером, произошло слияние корпорации Перкина Элмера и Института генетических исследований, давшее начало новой компании — *Celera Genomics*. Слово *celera* на латыни означает «торопись» и подчеркивает важность скорости исследований. Вентер дал понять, что цель компании не биотехнологии сами по себе, а предоставление информации. По словам Джеймса Шрива, который описывал это удивительное время, рыночный продукт компании *Celera Genetics* — огромная генетическая база, основанная на геномной последовательности человека. Таким образом, для новой компании Вентера самим смыслом существования было соперничество с получающей государственные дотации организацией *Human Genome Project*.

В 1992 году Джеймс Уотсон серьезно разошелся во мнениях с Бернардиной Хили, которая на тот момент отвечала за *Human Genome Project*. Хили была согласна с директивой Конгресса о том, что открытия

организации должны поддерживаться патентами. Уотсон горячо возражал и высмеивал Хили до тех пор, пока она не уволила его, «устав от оскорбительных замечаний». В том же году Уотсона заменил более дипломатичный Фрэнсис Коллинз. Организация *Wellcome Trust* в Великобритании начала с того, что учредила *Sanger Centre* — огромную лабораторию по расшифровке генома, расположенную недалеко от Кембриджа, которая вместе с Национальным центром исследования здоровья работала над *Human Genome Project*.

Амбициозная компания *Celera* запустила 200 мощнейших автоматов по расшифровке кода, совмещая скорость промышленного производства с «методом пулеметной ленты» Вентера, разделяя 46 хромосом, состоящих из 6,4 миллиарда белков, на маленькие кусочки. Эти кусочки расшифровывались в банках секвенторов, после чего из них можно было собрать целый геном. Подход *Celera*, как это видел Вентер, должен был сократить время на завершение проекта с десяти лет, заявленных его соперниками, до семи. В то же время Коллинз при поддержке многих ученых, работавших в *Human Genome Project*, оспорил мнение, что такой подход может привести к недопустимым неточностям. Теперь ученых волновало другое: что коммерческий склад ума Вентера, несмотря на его заверения, приведет к ограничению доступа к данным генома и, таким образом, ограничит последующие исследования. Некоторые ученые даже боялись, что *Celera* может попытаться присвоить себе авторские права на человеческий геном.

Соперники все еще обменивались язвительными колкостями, просачивающимися в СМИ, когда в 2001-м обе компании заявили об открытиях: *Celera* опубликовала результаты в ведущем американском журнале *Science*, а *Genome Project* воспользовалась его британским аналогом — *Nature*. В результате у нас есть два варианта расшифровки генома. В *Celera* ясно заявили, что предоставят доступ к данным только ученым, однако на коммерческое использование это распространяться не будет. В конце концов, они потратили сотни миллионов долларов на эти исследования и теперь, будучи коммерческой компанией, должны вернуть затраченные средства и получить с проекта какую-то прибыль. А вот другая организация, находившаяся на государственном финансировании, заявила, что все их открытия полностью доступны кому бы то ни было.

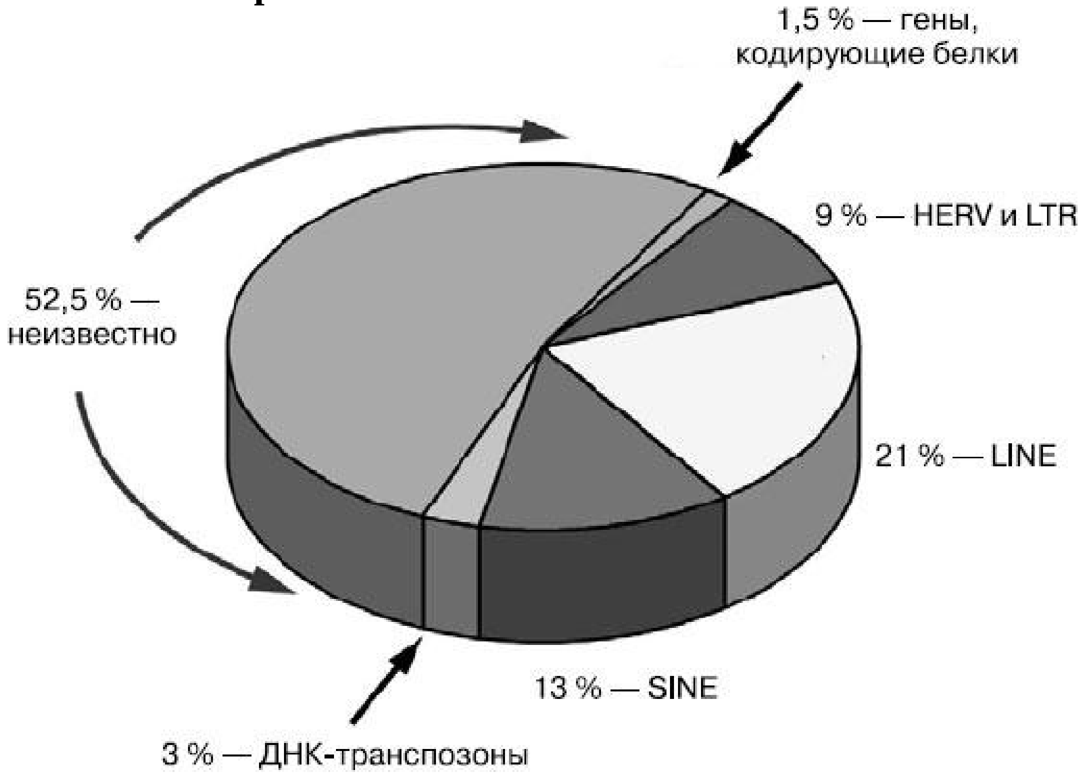
Возможно, некоторых читателей возмутит, что в святыню человеческого генома вторгаются коммерческие интересы. Однако на самом деле противостояние между коммерческими интересами и интересами общественности в медицине и биологии случается нередко.

Иногда сложно провести четкую линию между этими подходами, но на практике исследования наиболее важных областей, например прививок, антибиотиков, лекарств от рака, всегда включают сложный баланс между двумя противоположностями.

Здесь научный прорыв шел двумя путями одновременно, и бурных оваций заслуживают обе стороны. Благодаря двум публикациям в журналах *Nature* и *Science* (15 и 16 февраля соответственно) мир науки и человечество в целом узнали о невероятно сложных молекулярных структурах, которые лежат в основе наших генов. Расшифровка генома обещала эпохальные изменения в будущем биологии и медицины — в общем-то, в будущем человечества — и вела за собой головокружительные и очень неожиданные открытия. Газеты и журналы писали: расшифровав карту генома, мы познаем самую суть жизни. Но на деле эта карта оказалась сплошной terra incognita.

Когда мы говорим о прорыве в научных открытиях, мы часто преувеличиваем. Однако здесь действительно происходили прорыв за прорывом, принесшие научному миру три огромных сюрприза, каждый из которых сам по себе был новым вызовом, новой загадкой. Картина станет более ясной, если мы посмотрим на диаграмму.

Соотношение различных генетических элементов в геноме



Я должен пояснить, что эта диаграмма — своего рода метафора, допущение. Она показывает процентное соотношение различных генетических элементов в геноме, но не демонстрирует, где все это расположено в наших 46 хромосомах. На этом этапе большинство генетиков интересовались в основном генами, кодирующими белки, и именно в этой области и находилась первая загадка, с которой мы столкнулись.

Биохимики приблизительно оценили количество белков в человеческом организме в 100 тысяч. Мы предполагали, что столько же будет и генов, которые кодируют эти белки. Генетики хотели знать, сколько на самом деле существует генов и где именно они расположены на хромосомах. Каким же шоком оказалось, что эти гены составляли менее 2 % от всего генома, может, даже 1,5! Выглядело так, будто ими просто невозможно закодировать все 100 тысяч белков, из которых построен человеческий организм.

Что же и где пошло не так?

* * *

Эти скромные 1,5 % генома состояли из приблизительно 20,5 тысячи генов, кодирующих белок. Для генетиков и в целом для биологов это было удивительной новостью. На то время весь мир верил в гипотезу Бидла и Татума, по которой один ген кодирует один белок, а значит, генов должно было быть от 80 до 100 тысяч. Оказалось, это бессмыслица. А вслед за ним — другое открытие: по оценке Крейга Вентера, как минимум 40 % этих генов не выполняли никакой известной нам функции. «Мы понятия не имеем, зачем они нужны. Раньше биология о них не знала». Ему пришлось отметить: «Это заставило нас склонить голову».

20,5 тысячи ненужных генов — хочется просто опустить руки. Для сравнения: у нас примерно в 10 раз больше генов, чем у средней бактерии, в 4 раза больше, чем у фруктовой мушки, и всего в 2 раза больше, чем у круглых червей нематод. И у всей этой троицы — человека, мушки и червя — есть 1523 общих гена.

Дарвин был первым, кто осмелился представить, что все живые существа на Земле тесно связаны между собой процессом эволюции, идею которой он предложил. И вот на скрижалях жизни, в человеческой ДНК, мы нашли подтверждение его гениальности — и в то же время новое

удивительное несоответствие.

Как наука сможет объяснить, что в 20,5 тысячи генов закодировано примерно 100 тысяч белков?

До этого момента мы считали, что кодирующие белки гены, состоящие из длинных цепочек ДНК, полностью копировались соответствующей информационной РНК — с тем лишь исключением, что четвертый полинуклеотид тимин в ДНК заменяется на урацил в РНК. Эта длинная цепочка соответствующей РНК перемещается из ядра к рибосомам в цитоплазме, которые производят белок. Там, на основе триплетов, РНК транслируется в белки, аминокислоты которых в точности соответствуют исходному генетическому коду ДНК в ядре. По данной гипотезе количество генов должно соответствовать количеству белков.

Ключом к загадке стало ошеломляющее открытие, которое сделали двое ученых в 1977 году.

Ричард Дж. Робертс — выпускник моей альма матер, Шеффилдского университета. Там он получил степень бакалавра наук по химии, закончив докторскую диссертацию в 1965 году. После этого он работал в лаборатории в Колд-Спринг-Харбор, штат Нью-Йорк. Филлип Аллен Шарп — выпускник Иллинойского университета в Нью-Йорке. Он также закончил докторскую в 1965 году и работал в лаборатории в Колд-Спринг-Харбор. Робертс и Шарп исследовали, как гены вируса, называющегося аденовирус 2, кодировали белки в культуре клеток тканей. Ученые выяснили, что информационная РНК, которая у рибосом производила белок, была значительно короче в смысле нуклеотидной последовательности, чем ДНК в ядре вируса. Это подсказало ученым, что только часть так называемых кодирующих белки генов действительно кодировали аминокислоты производимых по их инструкциям белков. При передаче генетического кода из ядра вируса в клетки организмов-носителей, видимо, происходило что-то очень загадочное.

Ситуация такая же, как с исследованиями бактериофагов, самых маленьких из микробов, лет тридцать назад: вирусы открыли нам глаза на более общее биологическое правило. Робертс и Шарп обаружили то, что мы сейчас называем интронами и экзонами, которые очень важны в генетическом механизме сплайсирования. Это открытие принесло им Нобелевскую премию по физиологии/медицине в 1993 году.

Что такое интроны и экзоны? Как они решают вопрос несоответствия между количеством кодирующих белки генов и предполагаемым количеством белков, закодированных в человеческом геноме?

Возможно, настало время вновь вскарабкаться в вагон нашего

воображаемого поезда, который отвезет нас в микроскопическую страну по своим удивительным двойным рельсам из фосфатов и дезоксирибозы и не менее удивительным шпалам.

* * *

В мгновение ока мы оказываемся в вагоне — чух-чух-чух — и едем по длинным цепочкам хромосом. Мы знаем, что в этой хромосоме есть определенные участки ДНК, называющиеся генами. Раз уж мы в Волшебной стране и здесь есть место магии, мы можем решить, что следующий ген на наших рельсах будет подсвечиваться зеленым. Зная это, мы замедляемся достаточно, чтобы увидеть впереди участок, пульсирующий изумрудно-зеленым светом, — мы находимся в начале гена. Затем переключаемся на тихий ход и едем вдоль рельсов. Заметно, что светятся зеленым именно шпалы. Через некоторое время они становятся обычного коричневого цвета. И я полагаю, что мы еще не у конца гена: зеленый участок пути, который мы прошли, — просто первый экзон.

И вам хочется спросить: «Где именно мы сейчас находимся?» — «Обычный участок с коричневыми шпалами — это первый интрон».

Мы медленно двигаемся по этому участку и понимаем, что он длиннее предыдущего. Но он внезапно заканчивается, и мы въезжаем на новый зеленый участок — второй экзон. Мы продолжаем путешествие и видим еще три экзона, перемежающихся двумя интронами, как будто пробелами. Все действительно очень просто. Робертс и Шарп поняли, что ДНК отдельного гена не обязательно кодирует один белок. Ген разделен на маленькие участки — экзоны, отделенные друг от друга интронами. Для кодирования одного белка нужно особое сочетание экзонов, а не целый ген, — эти экзоны и копируются в информационную РНК вместе с интронами, однако в процессе кодирования интроны уберутся и экзоны соединятся вместе для получения конечного варианта сообщения, которое передается посредством РНК и кодирует белок.

Будет полезно думать так: экзоны «покидают» ядро, чтобы закодировать белок, а интроны остаются «внутри» ядра. Общее количество экзонов в любом человеческом гене варьируется, но в среднем их 8,4. Следовательно, для кодирования определенного белка геном должен знать, как выбрать нужный ген, а в нем выбрать экзоны, которые придется слепить вместе, чтобы получить нужный код.

Возьмем, к примеру, человеческий бета-глобин — часть молекулы

бета-глобулина. Мы знаем, что молекула гемоглобина содержит в своем ядре один атом железа, окруженный двумя первичными и двумя вторичными белковыми единицами. В целом белок состоит из четырех различных частей — такой белок называется четвертичным. Если мы посмотрим на одну из двух одинаковых вторичных белковых единиц, то увидим, что это те же единицы, которые мутируют при серповидной клеточной анемии: мы обнаружим, что участок ДНК, кодирующий этот белок, содержит три экзона и два разделяющих их интрона.

На этом этапе нужно понимать, как активируется ген.

Если бы мы сошли с поезда и посмотрели повнимательнее на участок ДНК, который кодирует бета-гемоглобин, то увидели бы, что где-то ближе к началу первого экзона (помним, что декодирующий механизм движется по молекуле ДНК слева направо) у нас находится секция ДНК, известная как промотор — последовательность, которая обычно присоединяется к началу гена и представляет собой своего рода переключатель, активирующий или подавляющий его. Где-то подальше — может, на вполне значительном расстоянии — есть другие нити ДНК, которые работают как противодействующий регуляторный механизм, офис, полный бюрократов. Бюрократы отдают команду промотору: пора считывать ген. От них зависит, будет ли считан тот или иной ген — а это по-разному происходит в разных клетках, разных тканях и органах человеческого тела. Время экспрессии генов и их количество также зависит от ткани.

Затем промотор отдает команду гену на экспрессию ДНК. Так, в бета-глобине три экзона с разделяющими их интронами превращаются в соответствующую информационную РНК, а после этого (все еще внутри ядра) два интрона удаляются и оставшиеся три экзона соединяются вместе. И только после этого информационная РНК покидает ядро и отправляется к рибосомам в цитоплазме, которые производят белки.

Самый большой известный нам ген человека кодирует необходимый для нормального функционирования мышц белок дистрофин — 79 экзонов, разделенные 78 интронами. Как и в случае анемии, если этот белок затронут мутациями, может возникнуть наследственное заболевание. Например, мышечные дистрофии Беккера и Дюшенна — следствие отсутствия в коде целого экзона, что приводит к повреждению мембраны, окружающей мышечную ткань, и мышцы функционируют неправильно.

Понимание генетических механизмов возникновения таких болезней может помочь ученым-медикам находить лекарства, а в будущем — возможно, недалеком — разработать генетические методы их лечения. То, как работают экзоны и интроны, объясняет, как 20,5 тысячи генов могут

кодировать 80–100 тысяч белков.

Ген, в котором, например, есть 14 экзонов и 13 интронов между ними, скорее всего, кодирует более одного белка. Все, что для этого нужно, — регулятивные механизмы, которые решают, какие экзоны слепить воедино, чтобы сделать информационную РНК, выбирая их различные сочетания. Теперь мы знаем, что все работает именно так. Возможность одного гена кодировать разные белки называется альтернативным сплайсингом. Мы также знаем, что эта способность универсальна для эукариотных организмов — всех животных, растений, грибов и простейших, чей геном содержится в ядрах клеток.

Теперь понятно, почему Нобелевский комитет в 1993 году решил отдать премию по физиологии/медицине Робертсу и Шарпу. В 2005 году дорогущая пристройка к химическому факультету Шеффилдского университета, где я когда-то учился, была названа именем Ричарда Дж. Робертса.

*** * ***

Как мы видим, первая из главных загадок, возникших после расшифровки человеческого генома в 2001 году, уже имела готовую разгадку. Однако еще две из них — обширные сегменты, похожие на вирусный геном, и пустые 50 % — еще только предстоит разгадать. До того как штурмовать новые высоты, нам нужно базовое понимание механизмов, которые могут изменять геномы существующих ныне видов и таким образом создавать новые формы жизни. Это потребует понимания основ эволюционной биологии и многих недавних открытий в этой широкой и очень интересной области науки.

9. Как изменяется наследственность

…Через десяток лет «Происхождение видов» произвели в биологической науке такую же революцию, как «Начала» в астрономии. По словам Гельмгольца, это объясняется тем, что в них содержится «абсолютно новая творческая мысль».

Томас Генри Гексли

Когда в 1859 году Дарвин впервые опубликовал свою теорию эволюции в книге «Происхождение видов путем естественного отбора», она вызвала настоящий шок в цивилизованном мире. Несмотря на то что в книге не было ни слова об эволюции человека, рассуждения о ней сквозили в каждой строке и каждой мысли. Учитывая, что у Дарвина не было реального понимания принципов работы наследственности, его рассуждения и сегодня кажутся провидческими. Он предположил, что природа осуществляет отбор по неким ключевым чертам или характеристикам, которые повышают вероятность выживания, точно так же, как заводчики животных или агрономы проводят отбор по таким свойствам, как размер зерна, качество шерсти, количество мяса, устойчивость к болезням или засухе и т. д. Вот только природный способ этого действия жесток и представляет собой игру на выживание. К примеру, большинство животных оставляют более двух потомков, однако размер популяции остается более или менее одинаковым. Дарвин понял, что эти потомки должны конкурировать друг с другом за скудные ресурсы и избегать хищников. Это приводит к яростной борьбе за выживание, и те, кто получает хотя бы минимальное преимущество с точки зрения неумолимой природы, имеют больше шансов. Если это преимущество определяется наследственностью, выжившие должны передавать его своим потомкам. Со временем (а Дарвин понимал, что это должно быть очень долгое время, в течение которого мелкие изменения будут постепенно накапливаться) таких преимуществ будет становиться все больше и больше, пока, наконец, потомки не станут существенно отличаться от оригинальной родительской линии и не появится новый вид. Размывание наследственных преимуществ уменьшится, если новый вид будет географически изолирован от старого (например, если две популяции будут

разделены широкой рекой или горами или одна из них будет жить на острове). Со временем новый вид станет значительно отличаться от первоначальной популяции как физически, так и репродуктивно и не сможет скрещиваться с ее представителями.

Естественный отбор — очень простая и убедительная гипотеза. Дарвин изучал различия в строении клювов птиц на Галапагосских островах, а вскоре другие натуралисты (или биологи, как мы бы сказали сегодня) обнаружили подтверждения его теории в царствах растений, животных, протистов и грибов, а также у гораздо более простых организмов, таких как бактерии и вирусы.

В то время как многие ученые были заинтригованы теорией Дарвина и разделяли ее постулаты, некоторые, например американец швейцарского происхождения Жан Луи Родольф Агассис, изучавший ледники и вымершие виды рыб, полностью отрицали любые революционные идеи по религиозным соображениям. Бывший друг Дарвина сэр Ричард Оуэн, известный натуралист и основатель Музея естественной истории в Лондоне, также часто считается противником эволюции из-за своих религиозных убеждений. Однако, судя по всему, он просто разрабатывал собственные теории и не был согласен с предложенной Дарвином концепцией естественного отбора в сочетании с постепенными изменениями. Дарвин прекрасно понимал, что естественный отбор может работать только при наличии механизмов, способных вносить изменения в наследственность живых организмов. Иными словами, для естественного отбора требуется наследственная изменчивость. Противники теории эволюции в научных кругах появлялись как раз из-за отсутствия понимания природы наследственности. По мнению сэра Джулиана Хаксли (Гексли), правнука знаменитого защитника и соратника Дарвина Томаса Генри Гексли, именно непонимание механизмов наследования подорвало веру в дарвиновскую теорию в научных кругах к концу XIX века. В первых главах своей книги «Эволюция: современный синтез» Хаксли указывает на эту проблему: «Множество критики было обрушено на голову естественного отбора как эволюционного принципа, и вся она затрагивала природу наследственной изменчивости».

Нельзя ставить Дарвину в вину то, что он не смог объяснить механизм наследственной изменчивости, ведь в его время о ней не было известно почти ничего. В своих рассуждениях ученый предполагал, что изменчивость возникает в результате некоего «смешения» наследственности обоих родителей. Первые две главы «Происхождения видов» посвящены действию такого смешения у животных и домашних

растений. Но с течением времени Дарвин и сам все меньше и меньше верил в то, что этого объяснения достаточно. Эрнст Майр, один из крупнейших дарвинистов Америки, писал: «Происхождение изменчивости не давало ему покоя всю его жизнь». Сегодня мы понимаем, что под изменчивостью Дарвин имел в виду механизм или механизмы, приводящие к наследственным генетическим или геномным изменениям. Повторное открытие законов наследственности Менделя позволило ученым совершить прорыв в понимании того, как на самом деле работает наследственность. Конкретные черты или характеристики наследуются как дискретные генетические единицы, которые сегодня мы называем генами. В 1990 году голландский ботаник Хуго де Фриз сделал еще один шаг вперед, предположив, что наследственность может изменяться в результате ошибок, возникающих при копировании генов. Очевидно, самым подходящим процессом для возникновения таких ошибок (или, как назвал их де Фриз, мутаций) было размножение.

В 1920–1930-х годах существование мутаций было подтверждено экспериментально эволюционными биологами Томасом Хантом Морганом, Барбарой Макклинток и Германом Дж. Мёллером. Мутация больше не была теоретической возможностью, но превратилась в факт, причем настолько распространенный, что его оказалось возможным предсказать математически. Исследователи со всего света, среди которых были Рональд Эйлмер Фишер и Джон Бердон Сандерсон Холдейн из Британии, Сьюэл Райт и Феодосий Добржанский из США и Сергей Сергеевич Четвериков из СССР, начали работать над математическими моделями проявления естественного отбора через мутации в зародышевых линиях.

Со временем генетики выяснили, что большинство мутаций в последовательностях ДНК, возникающих в процессе формирования яйцеклеток и сперматозоидов человека, не имеют почти никакого влияния на функционирование белков, а значит, и на развитие заболеваний или эволюционный процесс. Мутации, вносившие изменения в строение белков или регулирующую функцию, обычно приводили к отрицательным последствиям, но небольшой процент мутаций изменял наследственность потомства, потенциально увеличивая шансы на выживание. Например, существуют многочисленные доказательства того, что ряд мутаций в гене Prx1 мог привести к удлинению костей передних конечностей летучих мышей, благодаря чему у них могли развиться кожистые крылья.

С медицинской точки зрения мутации в ДНК также могут возникать в ходе деления клеток, которое является обычным элементом процесса обновления органов и тканей в течение жизни организма. Эти так

называемые соматические мутации могут вызывать некоторые виды рака — от лейкемии и лимфомы крови и лимфатических узлов до рака груди, кожи, почек, кишечника и т. д. На самом деле все немного сложнее. Геномы эукариотических форм жизни (то есть тех, в клетках которых есть ядра, в том числе растений и животных) имеют механизмы для исправления ошибок по мере возникновения, но эти механизмы иногда дают сбой или оказываются недостаточно эффективными.

Сегодня медицинские генетики могут назвать тысячи мутаций зародшевой линии, которые приводят к возникновению разнообразных врожденных недугов, влияющих на химические процессы в организме потомства. Многие из «ошибок обмена веществ» появляются в результате мутаций отдельных генов, но некоторые вызываются мутациями кластеров генов, отклонениями в отдельных секциях хромосом, утратой или приобретением целой хромосомы. Выше мы уже говорили о том, как рецессивная мутация бета-глобина может привести к развитию серповидно-клеточной анемии. Давайте снова сядем в наш волшебный поезд, посмотрим поближе на геном человека, которому не повезло наследовать доминантную мутацию, и разберемся, как именно она возникла.

Каждую из 46 человеческих хромосом можно представить в качестве отдельной железнодорожной ветки. Поезда могут двигаться по ним от начала к концу, но не могут менять ветки, ведь каждая хромосома представляет собой независимую структуру. Сегодня мы отправимся в дорогу с четвертого пути — по человеческой хромосоме 4. Двигаясь по нему, мы видим участок, перед которым стоит знак с надписью «Гентингтин». Выйдя из вагона и осмотрев пути, мы увидим ту же генную структуру, что и в начале нашего путешествия. Перед нами секция ДНК со шпалами-нуклеотидами, на которой написано, что она является промотором гена гентингтина. Отсюда мы продолжаем двигаться на восток, в «смысловом» направлении, до тех пор, пока не прибудем к первому экзону гена. Проехав еще немного вперед, мы видим что-то странное. Судя по всему, триплет из цитозина, аденина и гуанина (ЦАГ) много раз повторяется в шпалах.

— Ну же, — предлагаю я, — посчитайте количество повторов.

Вы с удивлением обнаруживаете, что в первом экзоне гена гентингтина последовательность ЦАГ повторяется 45 раз.

— Эта мутация вызывает болезнь Хантингтона, которая приводит к расстройству деятельности головного мозга во взрослом возрасте.

— Вы имеете в виду, что повторений быть не должно?

— Все немного сложнее. Как ни странно, у всех людей в первом экзоне этого гена много раз повторяется последовательность ЦАГ. Важно лишь то, сколько именно повторений мы наследуем. Если в вашем геноме их окажется от 6 до 34, вы не заболеете. Чем повторений больше — тем больше шансов, что у вас разовьется заболевание. Более 40 повторений означает почти стопроцентную вероятность болезни, и чем их больше, тем в более раннем возрасте у человека появляются первые симптомы.

— Выходит, тот бедняга, по чьей хромосоме мы путешествуем, болен.

— Боюсь, что да. У всех людей существует два варианта четвертой хромосомы. Один мы наследуем от матери, а второй — от отца. Если бы мы отправились в путь по другому варианту и посетили этот же участок хромосомы, мы бы увидели, что он абсолютно нормален.

— Иными словами, болезнь Хантингтона — это состояние, наследуемое по доминантному признаку?

— Все верно. Это также означает, что если бы медицина научилась отключать такой поврежденный ген, то парный ему здоровый ген начал бы действовать вместо него и болезнь можно было бы излечить.

Поначалу мутации рассматривались исключительно как изменения, влияющие на гены, которые кодируют белки. Но с течением времени ученые осознали важность генов, кодирующих регуляторные последовательности, в том числе отвечающих за белки, участвующие в генной регуляции. Генетики поняли, что мутация, воздействующая на регуляторную последовательность, которая определяет эмбриологические процессы, также может повлиять на физическое и умственное развитие плода. В последующих главах мы рассмотрим этот вопрос более подробно. Сейчас я лишь хочу объяснить вам, что те же мутационные паттерны могут иногда изменять наследственность потомства в лучшую сторону, то есть повышать его шансы на выживание. Поскольку такая мутация является наследственной, она будет передаваться следующим поколениям. Это правило действует не только для людей, но и для всех животных, растений, грибов и живых организмов в целом. Оно является ключевым для понимания того, как работает эволюция.

В течение почти целого столетия эволюционные генетики исследовали, как мутации в кодирующих белки и регуляционных последовательностях повлияли на возникновение всего разнообразия жизни на Земле — от эволюции китов и дельфинов из сухопутных млекопитающих до появления у насекомых и птиц способностей к полету. Они также обнаружили некоторые доказательства эволюции генов, которые могли отвечать за увеличение объема и сложности человеческого мозга.

Однако мутации не всегда бывают такими масштабными. Небольшие изменения, которые влияют на длительность действия пищеварительного энзима лактазы в человеческом организме, могут рассказать нам очень многое об истории миграции человечества. Как мы узнаем позднее, эволюционная генетика вступает в золотой век. Сегодня восстанавливаются и исследуются геномы наших далеких предков и вымерших родственников. Очень скоро мы сможем с абсолютной точностью установить, почему европейцы могут переваривать козье и коровье молоко, а люди азиатского происхождения — не всегда. Благодаря восстановленным геномам мы уже знаем, где и как у европейцев появились голубые глаза и светлые или рыжие волосы. Благодаря геномным исследованиям ископаемых останков мы можем определить, насколько темной была кожа наших предков, а благодаря анализу зубов — как быстро росли их дети и чем они питались.

Открытие и последующее изучение мутаций дало эволюционным биологам неисчерпаемый источник информации о развитии жизни на Земле. Но случайность мутаций и возможность измерения их накопления — это лишь часть всей правды. Самих по себе случайных мутаций недостаточно для появления биологического разнообразия. Естественный отбор воздействует на вариации, возникающие в результате мутаций, но сам по себе он не случаен. Он выбирает лишь те мутации, которые способствуют выживанию и воспроизведению.

Сочетание мутаций и естественного отбора вскоре было признано важнейшим механизмом эволюции, в частности, человеческого генома. В нем также присутствует некоторая математическая привлекательность: так как мутации возникают с достаточно определенной частотой (в результате чего становятся возможными так называемые молекулярные часы, о которых мы поговорим позднее), принцип «мутации + отбор» позволял осуществлять математические экстраполяции, которые все чаще казались ученым основным, если не единственным, механизмом эволюционных изменений. На них строится неодарвинизм — современная версия дарвиновского учения. Многие преподаватели в школах и вузах до сих пор учат своих студентов, что мутации и отбор являются главнейшим, а то и основным источником наследственных изменений. Однако сегодня мы знаем, что это не так. Мутации — это лишь один из нескольких природных механизмов, приводящих к изменениям в наследственности живых существ.

В течение почти ста лет биологи и молекулярные генетики собирали информацию еще о трех механизмах, которые также приводят к возникновению наследственных изменений, необходимых для эволюции:

эпигенетических системах наследования, генетическом симбиозе и гибридизации. Все эти механизмы вместе с мутацией я объединил под общим термином «геномная креативность». Это понятие я создал для своей публикации в *Biological Journal of the Linnean Society*, чтобы подчеркнуть, какой творческий потенциал скрыт в каждом из них. Я использовал слово «геномная», а не «генетическая», потому что само название эпигенетических систем указывает на то, что они работают не на генетическом уровне. Каждый из трех механизмов сильно отличается от мутации и имеет другое генетическое и геномное действие. После публикации этой же идеи в моей книге *Virolution* Гордон Н. Даттон, почетный профессор Каледонского университета Глазго, предложил мне использовать для обозначения этих механизмов аббревиатуру MESH — мутация (mutation), эпигенетика (epigenetics), симбиоз (symbiosis) и гибридизация (hybridization). Спасибо, профессор, так я и поступлю. Как и мутация, остальные три компонента MESH идеально сочетаются с дарвиновским принципом естественного отбора.

10. Преимущества совместной жизни

Если бы не плохо налаженная коммуникация между моими преподавателями и коллегами в Беркли… и моими друзьями в Лаборатории по изучению бактерий и вирусов, я, возможно, никогда не столкнулась бы с проблемами, решения которых представлены в этой книге.

Линн Маргулис

Исследования природы предоставили нам множество доказательств правоты Дарвина. Суша, воздух и вода полны примеров борьбы за выживание. Конкуренция за ресурсы, необходимость приобретения камуфляжа или защитной брони, увеличение размеров групп (например, огромные стада копытных, стаи рыб или птиц) — все это развившиеся с течением времени стратегии выживания в мире хищников. Эволюционный процесс проявляется на всех уровнях — от самых очевидных изменений до мельчайших мутаций на генном уровне. В 1976 году Ричард Докинз, в то время работавший в Оксфорде, резюмировал результаты двух десятилетий исследований в своей революционной книге «Эгоистичный ген», которую многие ученые посчитали идеальной современной адаптацией первоначальной дарвиновской теории. Однако, несмотря на то что явление конкуренции, которую и Дарвин и Докинз считали основной движущей силой эволюции, широко распространено в природе, это не единственный фактор борьбы за выживание.

В 1878 году, еще при жизни Дарвина, немецкий профессор Антон де Бари обратил внимание на то, что некоторые живые организмы приобретают преимущества за счет совместного существования. Подобный союз он назвал симбиозом. Разумеется, это наблюдение было далеко не новым. Геродот описывал ржанок, которые достают пиявок из пастей крокодилов, Аристотель рассказывал о схожих отношениях между двустворчатыми моллюсками и ракообразными, а Цицерона так поражало множество подобных примеров, что он делал вывод, будто люди узнали понятие дружбы из живой природы. Пчелы поддерживают тесные отношения с цветущими растениями: цветы снабжают их нектаром, а насекомые в свою очередь переносят пыльцу, обеспечивая растениям

репродуктивный успех. Океанские хищники, например акулы и морские окуни, выстраиваются в очередь в подводных «очистительных станциях», где мелкие рыбки и креветки очищают их кожу от мусора и паразитов. За пределами таких «очистительных станций» хищники считают эту мелочь пищей.

В конце XIX века Антон де Бари и другой немецкий натуралист, Альберт Бернхард Франк создали более прочное научное основание для изучения симбиоза, дали определение самому понятию и стали первыми исследователями его биологических и эволюционных последствий. Люди часто думают о симбиозе как о взаимовыгодном сотрудничестве, но это распространенная ошибка. Давайте определимся с этим сразу. Симбиоз — это не ситуация, когда милый мальчик подходит к славной девочке, они берутся за руки, и у них все становится радужно. Для того чтобы союз между организмами считался симбиозом, выгоду от него должен получать хотя бы один из партнеров. На самом деле симбиоз часто начинается с паразитизма, который через какое-то время может превратиться во взаимовыгодное сотрудничество. Биологи, изучающие симбиоз, могут привести множество примеров, находящихся посередине между этими двумя крайними точками. Даже во взаимовыгодной форме симбиоз — это жесткое взаимное сдерживание, поиск компромиссов, от результатов которого зависит выживание и всего союза, и его участников.

Одним из первых примеров симбиоза, исследованных натуралистами, были лишайники, покрывающие камни и скалы. Ранее лишайники считались отдельной ветвью биологического дерева и разделялись на многочисленные роды и виды. Теперь же было доказано, что это вовсе не независимый вид живых существ, а тесный союз водорослей и грибов.

Франк выяснил нечто важное об объединении водорослей и грибов как таковом. Когда вы идете в хозяйственный магазин и покупаете растение, чтобы посадить его в горшок, вы наверняка не задумываетесь, что большую часть того, что вы считаете корнями, составляют грибы. Все сухопутные растения имеют партнеров — грибы, которые врастают в их корни в тесном симбиозе. Растение дает грибам энергию в форме углеводов, а грибы поставляют растению воду и минералы. Это соединение называется микориза, что буквально переводится как «грибокорень». В некоторых лесах под землей находится огромная масса грибов — гигантская живая система, которая питает весь лес.

Для начала давайте проясним несколько базовых понятий. Наука, изучающая симбиоз, называется симбиологией, а ученые, работающие в этой сфере, — симбиологами. Партнеры, вступающие в симбиотический

союз, называются симбионтами, а само партнерство — голобионтом. Как мы уже знаем, симбиоз может иметь форму паразитизма, когда выгоду получает только один партнер, или же взаимовыгодного сотрудничества между двумя или более участниками. Сегодня мы знаем, что симбиозы встречаются в природе повсеместно — от коралловых рифов до прерий, от тропических лесов до арктических пустынь. С самого начала понятие симбиоза предполагало наличие в природе определенной эволюционной силы — симбиогенеза. Симбиотические союзы могут принимать разные формы в зависимости от того, каким ресурсом совместно пользуются их участники. Симбиоз между корнем растения и грибом предполагает обмен продуктами химической деятельности (метаболизма) его участников, поэтому его называют метаболическим симбиозом. Другими примерами метаболического симбиоза служат лишайники и кишечные бактерии, которые играют важную роль в питании и иммунологии человека. «Очистительные станции» в океане предполагают обмен определенными видами поведения, поэтому такие союзы называют бихевиоральным симбиозом.

Для формирования симбиоза требуется долгое время, поэтому такой союз не может не привести к возникновению генетических изменений у партнеров. Возьмем, к примеру, 319 видов колибри, часто встречающихся в теплых регионах обеих Америк. Эти птицы питаются почти исключительно цветочным нектаром. Специальные суставы в строении крыльев позволяют колибри махать ими с такой частотой, что они становятся практически невидимыми. Такая адаптация позволяет птицам с невероятной точностью останавливаться прямо перед нужным цветком. В рамках симбиоза растение колумнея изменило форму своих цветов, чтобы они соответствовали удлиненной и изогнутой форме клюва симбионта — пурпурного саблекрыла — это колибри, который его опыляет. В то же время и сами птицы изменили длину и форму своего клюва, чтобы он полностью совпадал с формой цветка. Если задуматься, получается, что птицы и растения влияют на эволюцию друг друга, заставляя подстраиваться под требования симбиоза. С точки зрения эволюции естественный отбор в данном случае в значительной степени работает на уровне голобионта, то есть союза между двумя организмами.

Преимущества от такого партнерства очевидны. Только клюв пурпурного саблекрыла может проникнуть в цветок колумнеи, зато только колумнею будет опылять пыльца, которую колибри переносит на своем клюве.

Однако наиболее важной эволюционной силой обладает третий вид

симбиоза — генетический.

Самый распространенный элемент в атмосфере Земли — азот, который для участия во внутренних химических процессах живых организмов должен входить в состав более сложных химических соединений. Химическая фиксация атмосферного азота — важный шаг, который делает этот свободный элемент доступным для растений и животных. Тем не менее растения и животные не способны делать это самостоятельно. Такое под силу только бактериям. Бобовые, например горох, формируют симбиотические союзы с азотофиксирующими бактериями, в частности микоризами, которые живут в клубеньках их корней. Ризобия получает необходимую ей энергию из корней хозяина, а хозяин — азот в усваиваемой форме.

Но в этом цикле есть дополнительный элемент. Большинство видов клубеньковых бактерий, живущих в почве, не могут фиксировать азот. Они приобретают эту способность только после того, как в их геном передается «симбиотический островок» — набор из шести генов азотофиксирующего вида. Передача готовых генов от одного вида к другому представляет собой механизм наследования, существенно отличающийся от тех, что мы видели ранее. Именно этот процесс и называется генетическим симбиозом.

В отличие от случайных мутаций генетический симбиоз добавляет гены с уже готовым потенциалом к существующим эволюционным линиям. Некоторые биологи называют это явление горизонтальным переносом генов, но это скорее общий термин, а не точная научная концепция. Понятие генетического симбиоза объясняет, откуда берутся переносимые гены и как работает механизм переноса. Как и мутация, это генетическое изменение является наследуемым: потомки микоризы будут иметь такой же «симбиотический островок». Кроме того, как и мутации, генетический симбиоз имеет эволюционное значение только в том случае, если он включается в генетический фонд развивающегося вида путем естественного отбора. Генетический симбиоз, работающий в паре с естественным отбором, имеет большой потенциал для создания эволюционных изменений. На самом мощном уровне, включающем слияние целых готовых геномов, он позволяет создавать новые голобионтические геномы, соединяющие в себе генетический потенциал двух или более различных эволюционных линий.

* * *

Между тремя и двумя миллиардами лет назад Земля не была покрыта зелеными растениями, как сегодня. Ее населяли первые простейшие формы жизни — бактерии и схожие с ними археи. В те времена в атмосфере еще не было кислорода. Однако многие генетические и биохимические механизмы, распространенные сегодня в живой природе, развились именно на этой микробной стадии, поэтому нет ничего удивительного в том, что совершенно разные современные виды могут иметь сходные гены и биохимические пути. Затем, около двух миллиардов лет назад, живая природа пережила два существенных изменения, которые знаменитый эволюционный биолог Джон Мэйнард Смит называет крупными переходами. Обитающие в воде цианобактерии развили в себе умение получать энергию из солнечного света — сегодня мы называем этот процесс фотосинтезом. Через какое-то время эти цианобактерии и другие фотосинтезирующие микробы сыграли роль в эволюции царства растений, превратившись в хлоропласты — органеллы клеток листа. В качестве побочного продукта фотосинтеза бактерий начал образовываться газообразный кислород, которым насыщалась океанская вода, а значит, и атмосфера. Сегодня большая часть воздуха в атмосфере Земли попадает туда за счет фотосинтеза растений, водорослей и цианобактерий, которые все еще в огромных количествах встречаются на суше и в воде. Однако такое развитие событий обернулось катастрофой для обитавших у поверхности океанов серных бактерий и археев, для которых кислород оказался смертельным ядом. Сегодня их наследники вынуждены существовать в местах, недоступных для кислорода, таких как кишечники животных, глубокие слои грязи или слои породы глубоко под землей.

Возможно, два миллиарда лет назад еще один вид бактерий осуществил переход к кислородному дыханию. Произошел второй крупный генетический симбиоз, благодаря которому смогли развиться все современные формы жизни, потребляющие кислород, включая растения, животных, грибы и множество одноклеточных организмов.

Откуда нам известно об этих невероятных событиях из далекого прошлого? Мы можем узнать о них потому, что хлоропласты в зеленых частях растений все еще сохраняют свою первоначальную микробную структуру и геномы; митохондрии в цитоплазме клеток, составляющих ткани нашего организма, также сохраняют свою бактериальную форму, структуру и остатки оригинального бактериального генома. Мы также знаем, что эволюция хлоропластов происходила многократно и включала в себя различные фотосинтезирующие микробы, в то время как симбиотический союз, приведший к появлению митохондрий, был

заключен лишь однажды. По крайней мере, это верно для митохондрий в клетках животных, растений, грибов и дышащих кислородом протистов, живущих в современном мире. Моя покойная подруга Линн Маргулис была одним из первооткрывателей симбиотического характера хлоропластов и митохондрий благодаря эндосимбиотической теории, или *SET (serial endosymbiosis theory)*, которую она сформулировала в своей книге о происхождении ядросодержащих клеток.

Симбиотическое происхождение человеческих митохондрий важно для нашего понимания того, как два генома, митохондриальный и ядерный, до сих пор сосуществуют в голобионтическом союзе.

*** * ***

На момент образования первого симбиотического союза древние бактерии, вероятно, имели от 1500 до 2000 генов. Сегодня в результате естественного отбора, действующего на голобионтическом уровне, геном митохондрии сократился до 37 генов. На каком-то этапе в прошлом примерно 300 изначально бактериальных генов были перенесены в ядро, где многие из них продолжают играть роль генетической связи между ядром и митохондриями, необходимой для нормального функционирования клетки. В клетках человеческого организма митохондрии располагаются в цитоплазме — клеточной среде за пределами ядра. Они превратились в органеллы, похожие по форме на сосиски и выглядящие точь-в-точь как оригинальные бактерии. Митохондрии даже размножаются бактериальным способом — почкованием, не зависящим от деления ядра.

Все это влияет на наследование болезней, возникающих в результате мутаций, затрагивающих митохондриальные гены. В то время как ядерный геном наследуется от обоих родителей и подчиняется законам Менделя (включая паттерны наследования по доминантному и рецессивному признаку и наследование, сцепленное с полом, о которых мы говорили в предыдущих главах), митохондриальный геном ребенок получает исключительно от матери, и Менделевы законы на него не распространяются.

Митохондрии выполняют в клетке крайне важную функцию — они позволяют живым клеткам дышать. Поступление кислорода, в свою очередь, связывается с многочисленными клеточными функциями, включая выработку энергии, генерирование токсичных свободных радикалов и побочных продуктов дыхания, а также регулирование апоптоза, то есть

смерти клеток как важного элемента цикла обновления клеток в тканях и органах. Митохондриальный геном куда меньше ядерного (всего 16 500 пар нуклеотидов по сравнению с 6,4 миллиарда), поэтому можно ожидать, что мутации в нем будут случаться реже, а значит, и частота генетически обусловленных заболеваний будет меньше. Однако в то время как большая часть нашего ядерного ДНК не кодирует функциональные протеины, мутации в кодировке которых могут вызывать заболевания, почти вся митохондриальная ДНК является кодирующей, а значит, и вероятность болезни в результате мутации возрастает. Более того, она состоит из бактериальных генов, в которых ошибки встречаются чаще, чем в генах позвоночных. Таким образом, получается, что мутации в митохондриальных генах возникают в 10–20 раз чаще, чем можно было бы ожидать. Ситуация еще больше усложняется тем, что митохондриальное заболевание может быть вызвано мутацией, воздействующей на любой из 300 генов, перенесенных в ядро. Все это означает, что мы особо уязвимы для митохондриальных мутаций, которые могут вызывать серьезные проблемы с питанием клеток кислородом.

Митохондриальные заболевания очень сложны и зачастую имеют специфические характеристики в каждом индивидуальном (или семейном) случае, а их последствия могут быть как мягкими, так и смертельными. Неудивительно, что из-за запутанной генетической ситуации в сочетании с многочисленными вариациями симптомов генетические причины таких заболеваний часто сложно отследить, а сами болезни — диагностировать. Примерно один из 7600 новорожденных страдает от генетических отклонений, влияющих на митохондрии и приводящих к врожденным нарушениям обмена веществ. Мутации, вызывающие серьезные заболевания, были обнаружены в более чем 30 из 37 митохондриальных генов и в более чем 30 связанных с ними генов ядра. Среди таких заболеваний, например, недостаточность комплекса I, которая отвечает примерно за треть всех «пороков дыхательной цепи». Эта болезнь часто проявляется уже при рождении или в раннем детстве. Больной страдает от прогрессирующего дегенеративного заболевания мозга и нервной системы, а также различных симптомов в органах и тканях, требующих высокого уровня энергии, например головном мозге, сердце, печени и мышцах опорно-двигательного аппарата. Еще одно митохондриальное заболевание, проявляющееся во взрослом возрасте, — наследственная оптическая нейропатия Лебера, одно из самых распространенных генетических заболеваний глаз. Большая часть случаев болезни Лебера вызывается мутациями в митохондриальных генах.

Сегодня появляется все больше и больше доказательств того, что митохондриальные повреждения могут играть существенную роль в гораздо более широком спектре заболеваний и, возможно, даже в процессе старения. Учитывая развитие генетики, мы, вероятно, сможем со временем разработать эффективные методы генной терапии для лечения некоторых из этих болезней, но должны будем учитывать симбиотическое эволюционное происхождение митохондрий и сложную генетическую и молекулярную динамику, возникающую в результате этого.

Существует и еще один микроб, который благодаря характеру своего жизненного цикла может вступать в голобионтические генетические союзы с геномами своих хозяев. Этот, на мой взгляд, странный и удивительный микроб называется ретровирусом.

11. Вирусы среди нас

Когда меня спрашивают, полиовирус — это живое или неживое существо, я всегда отвечаю «да».

Экард Виммер

В 2002 году Экард Виммер — знаменитый вирусолог немецкого происхождения, всю жизнь проработавший в Америке, и его коллеги поразили весь мир, когда сумели восстановить из разрозненных компонентов у себя в лаборатории вирус полиомиелита. За 20 лет до этого Виммер первым секвенировал геном этого вируса. Даже сегодня очень сложно точно сказать, что мы имеем в виду под термином «вирус», и с течением времени ситуация лишь усложняется. Например, недавно были открыты гигантские вирусы с 1000 или более генов, что делает их гораздо более сложными организмами (с генетической точки зрения), чем некоторые бактерии. Возможно, вместо того чтобы давать вирусам определения, разумнее было бы изучить некоторые из их базовых свойств.

Все вирусы кодируются геномами, равно как и все живое на нашей планете, от бактерий до млекопитающих. Большинство вирусных геномов строится на основе ДНК, но некоторые — на основе РНК. На самом деле вирусы — это единственные организмы, использующие РНК-код. Это заставляет некоторых биологов думать, что вирусы могли появиться на гипотетическом этапе эволюции, известном как РНК-мир, который, как считают сторонники этой теории, предшествовал нашему миру, построенному на базе ДНК. РНК в отличие от ДНК может реплицироваться без помощи белковых энзимов. Соответственно для перехода от первичного бульона химических веществ к самовоспроизведению на основании РНК потребовался бы совсем крохотный шаг. Вирусы являются облигатными паразитами, то есть всегда рождаются в клетках своих носителей. Они умирают, как и бактерии, под влиянием нагревания или токсичных химикатов. Они также проходят жизненные циклы, включающие репродуктивную фазу, что является еще одной базовой характеристикой живого организма. Следующий и, вероятно, самый важный вопрос звучит так: развиваются ли вирусы в соответствии с установленными эволюционными механизмами? Да, именно так они и делают.

Геномы вирусов мутируют быстрее, чем геномы любых других

известных нам организмов. Этим частично объясняется, почему человеческому организму так сложно бороться с вирусом ВИЧ-1. Через год или два после инфицирования в одном пациенте развиваются миллионы различных модификаций вируса. Сами по себе вирусы не обладают эпигенетическими системами наследования, но иногда, проникая в ядра клеток носителя, они захватывают его систему. Способны ли они на гибридизацию? И снова можно привести множество ярких примеров — вспомните хотя бы новые пандемические вирусы гриппа, которые регулярно сеют панику во всем мире. Доступна ли вирусам симбиотическая эволюция, или, говоря научным языком, генетический симбиогенез? Ниже я расскажу, почему они являются идеальным примером этого явления.

Итак, почему некоторые ученые настаивают, что вирусы нельзя отнести к живому миру? Насколько я понимаю, это представление развивалось исторически на основании неверной предпосылки о возникновении вирусов.

Когда в середине XX века ученые пытались дать определение жизни, мы знали о вирусах еще очень мало, и биологи пришли к договоренности о том, что минимальным требованием к признанию организма живым должно являться наличие клеточной мембраны, внутри которой содержатся энзимные и биохимические средства для обмена веществ. Мне кажется, что создатели этого определения специально приложили усилия, чтобы исключить вирусы из понятия живого. Почему существо, имеющее клеточную мембрану, считается живым, а существо с вирусной оболочкой — нет? Что касается требования о наличии внутреннего обмена веществ, то на это способно лишь небольшое количество так называемых автотрофных бактерий. Выживание всех прочих форм жизни, включая нас самих, зависит от основных аминокислот, жирных кислот и витаминов, которые они получают из других организмов. Некоторые ученые считают, что вирусы следует исключить из мира живого из-за их паразитической природы, но ведь и многие виды бактерий также являются облигатными паразитами.

Еще одной неверной идеей, возникшей во время создания «клеточного» определения жизни, было представление о том, что некоторые вирусы, например бактериофаги и ретровирусы, развились из обломков генома хозяина, которые приобрели новые характеристики. Мне кажется, что, учитывая современное понимание эволюции вирусов, эта теория не выдерживает критики. Существуют свидетельства, указывающие на то, что бактериофаги и ретровирусы являются потомками древних линий

вирусов, которые развивались (разумеется, в тесном симбиотическом союзе со своими носителями, который вирусологи называют коэволюцией) в течение многих столетий. Во время создания определения жизни биологи не имели представления о строении генома. Теперь, когда мы обладаем этой информацией, о теории развития вирусов из генома носителя можно забыть раз и навсегда. Если фаги и ретровирусы действительно являются обломками хозяйского генома, большинство генов в нем и в геноме вирусов должны совпадать. Вместо этого мы видим нечто абсолютно противоположное — большинство вирусных генов встречаются исключительно в эволюционных линиях вирусов. Вирусы — это невероятно креативные эволюционные создания, способные создавать новые гены самостоятельно. При наличии генетического сходства между вирусом и его хозяином обмен генами, скорее всего, будет куда интенсивнее проводиться в направлении от вируса к носителю.

СПИД называют чумой нашего времени. К этому заболеванию приводит заражение ретровирусом ВИЧ-1. Даже в семействе вирусов, насчитывающем множество странных членов, ретровирусы кажутся необычными. Приставка «ретро» в их названии указывает на то, что они действуют в нарушение устаревшей догмы о жестком порядке перехода от генов к белку через информационную РНК. Ретровирусы не только имеют геномы, основанные на РНК, а не на ДНК, но и обладают собственными энзимами, способными превращать вирусную РНК в комплементарную ДНК-последовательность перед введением генома в ядро клетки-носителя. Этот процесс также является ключом к пониманию того, как ретровирусы изменяют эволюционную историю носителей, которых они инфицируют. С эволюционной точки зрения ретровирус способен «захватить» зародышевые линии клеток своего хозяина и таким образом вступить в генетический симбиоз с ним, создав новый голобионтический геном, состоящий из ретровируса и генома человека.

ВИЧ-1, основной возбудитель заболевания, часто распространяется при незащищенном половом контакте (вагинальном, анальном или оральном). Вирус проникает в организм человека через ткани слизистых. Он также может напрямую попасть в кровь, если зараженный и здоровый человек воспользуются одним и тем же оборудованием для инъекций, и передаться от матери ребенку во время беременности, родов и кормления грудью. Даже на этом эпидемическом этапе, когда вирус действует как эгоистичный генетический паразит, уже можно говорить о начале симбиотической эволюции. Международные исследования показали, что скорость прогрессирования болезни у зараженных людей зависит от

подтипа гена человека, известного под названием *HLA-B*. Это один из генов, определяющих характер иммунного ответа при трансплантации органов. Распределение подтипов *HLA-B* по человеческой популяции влияет на эволюцию вируса, а сам вирус за счет летальности некоторых подвидов одинаковых подтипов генов изменяет генофонд человечества.

Точно так же, как колибри и цветы, люди и вирусы влияют на эволюцию друг друга. Именно такого паттерна можно ожидать от симбиотического эволюционного развития.

Это не означает, что вирус одновременно не развивается самостоятельно или того же не происходит с человечеством. В то же время естественный отбор начинает влиять не только на людей и вирусы по отдельности, но и на симбиоз в целом. Вирусологи называют этот паттерн паразитического взаимодействия коэволюцией. С симбиологической точки зрения мы наблюдаем, как союз, начавшийся с паразитизма, со временем может превратиться во взаимовыгодное сотрудничество.

Вирус ВИЧ-1 выборочно поражает иммунные клетки — лимфоциты, носящие название *CD+T* — хелперы. Мембраны этих клеток содержат важный иммуноглобулин *CD4*, который способствует слиянию клетки и вирусной оболочки. Так, вирусный геном проникает в ядро, где собственный энзим вируса, называемый обратной транскриптазой, превращает РНК-геном вируса в его ДНК-эквивалент, а затем с помощью энзима интегразы интегрирует его в геном ядра. Это удивительное влияние геномов вируса и носителя является важным шагом. После него вирус может отдать геному носителя команду производить дочерние вирусы, которые будут распространяться на другие клетки и повторять тот же процесс. Таким образом вирус будет постепенно двигаться по крови и тканям зараженного человека.

Обратите внимание на то, какую большую роль в атаке на иммунную систему носителя играет оболочка вируса, как вирус находит свою цель и как сливается с мембраной выбранной клетки, чтобы захватить ее. По мере распространения вирус снова и снова будет использовать свою оболочку, чтобы избежать противодействия иммунной системы, при этом захватывая и убивая все больше и больше клеток с *CD4*. По мере развития болезни вирус достигнет такой стадии, на которой в организме каждый день будут производиться миллиарды его дочерних копий. При этом они будут мутировать с огромной скоростью. Именно из-за этого быстрого распространения и стремительной мутационной эволюции вируса в организме зараженного человека с ним так сложно справиться без медицинского вмешательства. Во время фазы роста вирус проникает в

половые органы, семенники и яичники, а также в железы человеческого организма, делая заразными семенную жидкость, вагинальные выделения и слюну человека для максимального распространения между носителями.

Точно так же, как ретровирус вводит свой геном в клетки *CD4,* многие ретровирусы поступают с зародышевыми клетками своих носителей, то есть со сперматозоидами и яйцеклетками. Это можно наблюдать на примере эпидемии ретровируса, поразившей коал в восточной части Австралии примерно 100 лет назад. Эта острая инфекция показывает нам, какой ужасной силой может обладать вирус, передающийся половым путем. Вирусологи подтверждают, что заражены уже все животные на севере страны, и эпидемия движется на юг. Со временем все коалы, кроме островных популяций, окажутся зараженными этим вирусом. Из-за вируса у животных развивается лейкемия и лимфосаркома, и уровень смертности очень велик. Изначально биологи беспокоились, что из-за эпидемии австралийским коалам может грозить вымирание, но, судя по всему, этого не произойдет. Ретровирус уже воздействует на половые клетки коал, так что в хромосомах этих животных уже присутствует от 40 до 50 вирусных локусов, которые они передадут потомкам. Так как голобионтический геномный союз имеет место в рамках ядерного, а не митохондриального генома, вставки ретровируса в геном коалы будут наследоваться в соответствии с классическими законами Менделя.

На сегодня вирус ВИЧ-1 еще не проник в половые клетки человека. Некоторые вирусологи полагают, что это невозможно, потому что ВИЧ принадлежит к подгруппе ретровирусов, называемых лентивирусами, которые не проходят процесс эндогенеза. Однако недавно лентивирусы были обнаружены в половых клетках европейских кроликов и мадагаскарских лемуров, которые, как и мы, являются приматами. Станет ли ВИЧ когда-нибудь частью нашего организма — неизвестно. Мы знаем, что множество ретровирусов попадали в зародышевые линии человека и его предков и влияли на эволюцию нашего генома, поэтому около 9 % его на сегодня состоит из ретровирусной ДНК. Ретровирусы, способные захватывать геном своего млекопитающего хозяина, называются *эндогенными ретровирусами*, или *ЭРВ (ERV)*, в то время как разнообразные инфицирующие ретровирусы носят название экзогенных. Эндогенные ретровирусы человека обозначаются аббревиатурой *ЭРВЧ (HERV).* Она объединяет от 30 до 50 семейств вирусов, которые в свою очередь подразделяются на более чем 200 групп и подгрупп. Последние из этих эволюционных линий, попавшие в геном предков человека, называются *HERV-K*, десять их подтипов являются исключительно человеческими.

Каждое семейство и подсемейство ЭРВЧ было приобретено нами в ходе отдельного процесса геномной колонизации, вторжения, произошедшего во время поразившей наших предков ретровирусной эпидемии. Учитывая, что мы видим сегодня на примере СПИДа и эпидемии коал, можно представить довольно мрачную картину выживания раннего человечества между волнами заболеваний. Когда две группы ученых восстановили первоначальный геном последнего ретровируса, обосновавшегося в человеческом организме, они обнаружили, что им был крайне заразный экзогенный ретровирус, обладающий патогенным потенциалом в тканевых культурах. Приятно понимать, что мы являемся наследниками победителей. Но сегодня нам следует учитывать последствия воздействия ретровирусов, которые все еще продолжают проникать в развивающийся человеческий геном.

Когда ретровирус захватывает половую клетку, он действует как паразит, и геном носителя начинает борьбу против его нападения. Эта борьба продолжается даже в том случае, если защитникам приходится то и дело менять оружие, когда вирусный геном уже колонизировал зародышевую линию и создал вирусные локусы в хромосомах. Антитела уже не будут эффективны против такого генома, поэтому в дело вступят другие приемы деактивации вирусных локусов, например эпигенетическое глушение, о котором я расскажу подробнее в следующей главе. Но такие эпигенетические меры, как метилирование вирусных локусов, не являются окончательным решением для подавления патогенного вируса. Для постоянного глушения потребуются мутации — либо наносящие вред вирусным генам и регуляторным регионам, либо вводящие нежелательные генетические последовательности в вирусный геном. В то же время постоянное присутствие вирусного генома в зародышевой линии носителя, зачастую в виде множества копий, распределенных по хромосомам, вводит новые возможности для симбиотического генетического взаимодействия между двумя разными геномами. С течением времени количество таких возможностей возрастает.

Обратите внимание: несмотря на то, что вирус и его носитель являются независимыми субъектами эволюции, они знакомы друг с другом. Более того, они имеют общую паразитическую историю, в течение которой вирус сумел создать множество стратегий для манипулирования иммунной системой носителя и физиологией его клеток. Во всех этих стратегиях важную роль играет вирусная оболочка, кодируемая вирусным геном env. В то же время человеческий геном, и в частности его защитные системы (некоторые из них являются неизменными, а некоторые — крайне

изменчивыми и адаптивными), также разработал много способов отслеживания и обезвреживания вирусов, их инородных белков и генов.

В рамках локусов ЭРВЧ, которые представляют собой целые геномы вирусов, встроенные в человеческие хромосомы, мутации «глушат» различные вирусные гены уже многие миллионы лет. Из-за этого ранние поколения генетиков игнорировали все вирусные компоненты как «мусорную ДНК». Однако сегодня мы знаем, что многие вирусные локусы остаются активными различными способами. Ретровирусы имеют собственные регуляционные последовательности, называемые длинными концевыми последовательностями *(LTR)*. В вирусных локусах, встроенных в человеческую хромосому, *LTR* — последовательности представляют собой пограничные участки локуса — регулирующие механизмы, способные захватывать контроль над расположенными поблизости генами. Кроме того, они способны взаимодействовать с другими генетическими последовательностями, включая эпигенетические и регуляторные. Нам также известно, что большие участки генома под названием *LINE* и *SINE* структурно связаны с ЭРВЧ и, как показал профессор Вильярреал, координируют с ним свою работу. ЭРВЧ, *LINE* и *SINE* составляют примерно 45 % человеческого ДНК. Это ведет к возникновению ряда важных вопросов. Какую роль ретровирусное наследие играет в голобионтической эволюции человеческого генома, в нашей эмбриологии и повседневной физиологии, включая нашу подверженность заболеваниям?

12. Эволюция на геномном уровне

Тот факт, что естественный отбор одновременно действует и на генетическом, и на эпигенетическом уровне, еще больше усложняет задачу… Модели, которые учитывают влияние эпигенетической изменчивости… демонстрируют совершенно иную эволюционную динамику.

Эва Яблонка и Мэрион Дж. Лэмб

Когда мы задумываемся о том, как из оплодотворенной яйцеклетки появляется человеческое существо, логика подсказывает, что процесс эмбриогенеза должен подчиняться интегрированным и скоординированным механизмам контроля. Оплодотворенная яйцеклетка, или зигота, — это плюрипотентная клетка, то есть клетка, которая может развиться в любой орган или любую ткань человеческого организма. Когда зигота начинает делиться, дочерние клетки вначале сохраняют эту плюрипотентность. Если на этом этапе клетки отделяются от эмбриона, из каждой из них может развиться полностью здоровый человек. Так появляются близнецы, тройняшки и т. д. Но вскоре масса клеток разделяется надвое. Одна половина формирует полый клеточный шар, который станет плацентой, а вторая, внутри него, — плод. На этом этапе начинают действовать симбиотические эндогенные вирусы. Происходит экспрессия белков их оболочки, из-за которых плацента приобретает инвазивные, почти паразитические свойства, прикрепляется к стенке матки матери и создает своего рода клеточный интерфейс между матерью и плодом. Одновременно с этим внутренняя клеточная масса получает множество сложных сигналов, под влиянием которых происходит не только деление клеток, но и первичная дифференцировка клеток. Отдельные клетки эмбриона превращаются в предвестников различных органов и тканей.

Здесь мы сталкиваемся с загадкой: все клетки в организме имеют одну и ту же ДНК, то есть одинаковый набор генов. Следовательно, различия между органами и тканями должно определяться не совокупностью содержащихся в них генов, а чем-то иным. Исследования шведских ученых, приведенные в предыдущей главе, показывают, что разница между клетками мозга и, например, клетками печени или крови состоит в профиле

экспрессии генов в такой клетке. Можно также вспомнить, что клетки каждого типа тканей экспрессируют ограниченное количество генов, которые являются типичными именно для них. Для каждого типа клеток таких генов существует около шести. Судьба клеток и их организация в сложную по форме и функциям структуру, состоящую из различных органов и тканей тела человека, контролируется так называемой эпигенетической системой.

Возможно, некоторых читателей взволновал этот пассаж. Им могло показаться, что эпигенетика — это нечто чересчур сложное. Честно говоря, мир эпигенетики до последнего времени смущал даже ученых, но проблема состояла лишь в том, что определение и область применения эпигенетики постоянно подвергались изменениям. Теперь, когда наше понимание стало более ясным, базовые принципы этой науки можно объяснить куда проще. В частности, наше понимание так называемых некодирующих РНК прояснило ситуацию настолько, что мы можем не только описать эпигенетические процессы очень простыми словами, но и ответить на оставшиеся у нас вопросы относительно неизвестных секций человеческой ДНК.

По сути, эпигенетическая система представляет собой систему контроля, регулирующую функционирование генома. Она включает в себя ряд механизмов, которые действуют интегрированным и скоординированным образом для «включения» и «выключения» генов. Однако их роль распространяется не только на гены. Эпигенетическую систему можно сравнить с дворецким, который управляет всем домом-геномом. Для того чтобы лучше понять это, рассмотрим работу отдельных механизмов.

Мы уже знаем, что ген — это последовательность, кодирующая белок, или, если говорить точнее, группу из нескольких белков. В нашем геноме содержится около 20 500 генов. Мы также знаем, что типы клеток и, соответственно, состав различных тканей и органов определяется профилем экспрессии большого количества генов. Эпигенетическая система устанавливает эти профили, контролирует, какие гены следует включить, что они делают, какое количество белка экспрессируют и т. д. Прежде чем разобраться, как это происходит, я бы хотел рассказать кое-что интересное об эпигенетической системе контроля.

ДНК, кодирующая гены и иные функциональные последовательности генома, формируется при объединении половых клеток родителей в оплодотворенной клетке, или зиготе. Эта часть вашего генома остается неизменной на протяжении всей жизни, если на нее не повлияет мутация

или вирус. Но эпигенетическая система и ее регулирующее влияние могут меняться. Она может изменять свои команды в зависимости от вашей внутренней физиологии и даже от сигналов, поступающих от окружающей среды. Например, именно эпигенетическая система говорит растениям, что пришла весна. У животных, в том числе у человека, она точно так же реагирует на важные изменения в жизненных обстоятельствах, например заболевания, стресс, боль или голод. Иными словами, хотя наши гены остаются неизменными в течение всей жизни, их экспрессия в различных органах и тканях меняется в зависимости от сигналов, поступающих системам эпигенетического контроля. Более того, наш эпигеном способен учиться на собственном опыте и подстраиваться под обстоятельства. Еще более удивительно, что иногда эти изменения могут переходить к потомкам через так называемую эпигенетическую систему наследования.

Наследование эпигенетических изменений означает, что у эпигенетики имеется эволюционный потенциал. Вот почему я считаю ее одним из механизмов «геномной креативности». Более того, способность эпигенетической системы вносить регуляционные изменения под внешним влиянием создает огромные возможности для медицины. Например, в будущем могут быть разработаны терапевтические методики, направленные на изменение экспрессии генов, вызывающих заболевания.

Сегодня нам известно четыре основные системы эпигенетического контроля.

Давайте отправимся в еще одно путешествие на нашем воображаемом поезде. Мы разворачиваемся на двойном пути (ДНК), проезжаем первый экзон и останавливаемся у ближайшего участка — промотора («переключателя» генов). Как и ранее, мы спрыгиваем с подножки, чтобы посмотреть, что будет происходить, когда за дело возьмется один из эпигенетических механизмов.

Мы слышим шум неподалеку и видим, как на горизонте появляется небольшое облачко, жужжащее, словно пчела. Это белок, называемый ДНК-метилтрансферазой. Мы видим, что облачко несет с собой крошечные группы атомов, похожие на бусины. Это метиловые группы, состоящие из атома углерода, соединенного ковалентными связями с тремя атомами водорода. На наших глазах облако присоединяет метиловую «бусину» к нуклеотиду в одной из шпал.

— Ну-ка, проверьте, что это был за нуклеотид.

— Это Ц, цитозин.

— Теперь вместе с метиловой группой он называется метилированным цитозином. Хотите верьте, хотите нет, но это простое химическое изменение — один из самых мощных эпигенетических механизмов.

Мы продолжаем следить за облаком-белком, которое движется вдоль промотора, прикрепляя к цитозину все новые и новые бусины, до тех пор пока почти все участки Ц в промоторе не оказываются метилированными.

— Вот и все, промотор закрыт. Теперь ген нельзя будет включить.

— Он закрыт навсегда?

— В эпигенетической системе нет ничего неизменного. Для того чтобы отключить его навсегда, нужно будет использовать еще и второй эпигенетический механизм. Но теперь я хочу, чтобы вы посмотрели, как метилирование может стать частью системы эпигенетического наследования. Для этого вам нужно присмотреться к нуклеотидам по соседству с цитозином.

— Ко вторым половинкам шпал?

— Нет. Мы ведь знаем, что цитозин всегда соединяется с гуанином. Смотрите на то, что рядом.

Вам нужна пара минут, чтобы распознать паттерн. За это время вы успеете рассмотреть пять или шесть шпал.

— Судя по всему, рядом с метилированным цитозином всегда находится гуанин.

— Верно. Цитозиново-гуаниновые пары являются ключом к тому, как метилированность наследуется новыми поколениями. Забирайтесь в вагон

и давайте посмотрим, как это происходит.

В мгновение ока мы перемещаемся в геном половой клетки, которая как раз занимается его копированием в новый сперматозоид или яйцеклетку. Мы снова выходим из поезда, чтобы посмотреть, что произойдет с промотором во время копирования, и тут же замечаем нечто интересное.

Для начала я обращаю ваше внимание на одну из пар Ц — Г. Видно, что Ц метилирован — к нему прикреплена бусина. На наших глазах двойная спираль распадается, и начинается процесс копирования. Нуклеотиды сопоставляются друг с другом, и формируется новый путь.

Мы движемся вслед копированию от смысловой нити к новой антисмысловой и отмечаем, что каждая пара Ц — Г на смысловой нити отражается на антисмысловой как Г — Ц. Уверен, что вы ждете сюрприза.

На огромной скорости к нам подлетает очередное облако, которое, судя по всему, замечает неметилированные пары на дочерней нити, отличающиеся от метилированных на материнской. Так же быстро, как и раньше, оно движется вдоль дочерней нити, метилируя каждую пару.

— Статус метилирования передается?

— Мы только что наблюдали, как действует эпигенетическая система наследования, то есть способ передачи метилирования будущему поколению. Кроме того, благодаря нашему воображаемому поезду мы смогли подобраться поближе и увидеть кое-что интересное — как метилирование отключает экспрессию гена. Если метилирование будет наследовано следующим поколением, то и у него будет изменен профиль экспрессии генов, то есть проявится эволюционный потенциал. Иными словами, статус метилирования ведет к изменениям в наследственности. Это сила, которую я включил в свое понятие геномной креативности. Как мы видим, она выражается в том, что к уже существующему нуклеотиду, цитозину, добавляется простое химическое вещество. При этом последовательность ДНК не изменяется. Все остальные методы геномной креативности, о которых мы говорили раньше, — мутация, генетический симбиоз и гибридизация — действуют за счет изменения последовательности ДНК. Эпигенетический механизм меняет наследственность, не меняя гены. Эпигенетическая система наследования — это геномная, а не генетическая сила. Вот почему креативность в моем термине тоже геномная.

Метилирование играет огромную роль во время формирования эмбриона в матке матери. На ранних стадиях эмбиогенеза для процесса метилирования очень важна фолиевая кислота. Ее нехватка в рационе

матери в первые месяцы беременности может нанести вред плоду и повышает вероятность развития врожденной спинно-мозговой грыжи. Дефекты в паттернах метилирования в разных частях генома также приводят к возникновению различных форм рака. Этот факт сегодня активно исследуется, чтобы мы могли узнать о нем больше и использовать в будущем в терапевтических целях.

Кроме того, статус метилирования может быть важен для развития патологического ожирения, которое приводит к диабету во взрослом возрасте. Некоторые исследования показывают, что эпигенетические факторы, в частности изменения в статусе метилирования в ключевых областях генома, могут играть в этом определенную роль.

— Неужели мы ничего не можем сделать, чтобы помочь самим себе?

— Можем. В отличие от генов, обладающих неизменными характеристиками, эпигенетические регуляторные системы могут меняться. Даже такая простая вещь, как регулярные занятия спортом, может сделать ваш эпигенетический код здоровее.

— Но что происходит? Кажется, мы снова куда-то едем?

— Настало время для еще одного путешествия. Я хочу, чтобы вы понаблюдали за еще одним эпигенетическим механизмом. Но на этот раз мы увидим, как двойная спираль восстанавливается во всей красе.

Наш поезд отъезжает от генома в ультрамикроскопическую область, и мы видим великолепную естественную спираль ДНК.

— На этот раз нас будет интересовать сама структура хромосомы — в данном случае человеческой хромосомы 6, содержащей крайне важный главный комплекс гистосовместимости. Первый удивительный факт, который мы откроем для себя во время поездки, состоит в том, что ранние генетики, которые усложняли жизнь Освальду Эвери, были не так уж и не правы, говоря, что белки тоже играют роль в загадке гена.

* * *

К своему восторгу, мы понимаем, что поезд может двигаться по ультрамикроскопическому ландшафту на достаточные расстояния, чтобы двойная спираль превратилась лишь в тонкую нить на горизонте. С этой дистанции мы можем заметить вещи, которых не видели раньше.

Невероятно длинная молекула ДНК не только завивается в спираль, но и обвивается второй раз более широкой спиралью вокруг каких-то странных круглых предметов, которые на расстоянии кажутся похожими на

теннисные мячики, — это белки, называемые гистонами. Они располагаются группами по восемь: четыре сверху и четыре снизу. Такие группы структурированы вокруг оси — линейного белка, не похожего на фосфатный структурный элемент молекулы ДНК. Это вторичная спираль, в которой ДНК обвивается вокруг групп гистонов, пролегает по всей длине хромосомы и уходит вдаль.

Кажется, вы поражены.

— Просто невероятно, что мы можем наблюдать эту великолепную гигантскую вторичную хромосомную структуру. Если я правильно считаю, то в шестой хромосоме порядка 150 миллионов нуклеотидов.

— Куда мы едем?

— К участку, который кодирует главный комплекс гистосовместимости.

Вы поворачиваетесь ко мне с новым вопросом:

— Зачем вообще нужна эта поездка?

— Мы посмотрим на вторую эпигенетическую систему, которую называют гистоновым кодом. Как и статус метилирования, она довольно проста.

Вы выглядите сконфуженным.

— Все дело в концевых частях ко́ровых гистонов, которые эпигенетики называют гистоновыми хвостами.

Поезд подъезжает поближе к одному из участков хромосомы, где мы можем рассмотреть его структуру и строение восьми мячиков-белков, обращенных к нам. Они плотно прилегают друг к другу и к центральной оси.

Но внезапно в их плотной структуре появляется брешь. Мы видим, как нить ДНК ослабляется и мячики в группах соединяются друг с другом более свободно.

Мы подъезжаем еще ближе.

— Внимательно смотрите на группы белков.

— Из них что-то торчит… Как будто хвостики.

— Именно! Это химические хвосты.

Гистоны в группах мячиков являются белками, поэтому они состоят из длинных цепочек аминокислот. Хвосты, тянущиеся за мячиками, — это боковые цепи. Важно понимать, что они выходят за пределы вторичной спирали ДНК, обернутой вокруг гистонов. Пока мы наблюдаем за этим, жужжащее облако-белок с бусинками-химикатами снова появляется перед нами. Мы смотрим, как оно присоединяет одну из бусинок к хвосту, и вся структура тут же начинает меняться. То, что раньше было свободно

расположенной группой, снова уплотняется.

— Они снова сходятся.

— Гистоны очень чувствительны к отдельным молекулам, которые прикасаются к их хвостам.

— Как насекомые к феромонам?

Теперь удивляюсь уже я.

— Иногда это наши старые друзья, метильные группы. Но иногда это может быть и ацетатная группа или фосфат — один из других простых химических остатков, которые могут запустить изменения. Изменений может быть только два — ослабление или усиление связей в гистоновой группе. Химические вещества прикрепляются к конкретным аминокислотам в гистоне. Например, ацетильная группа выбирает аминокислоту лизин, а фосфатная — серин. Метильная группа в данном случае прикрепляется не к цитозину в ДНК, а к лизину в гистоновом хвосте.

Мы наблюдаем, как плотная спираль ДНК, обернутая вокруг группы мячиков, снова ослабевает.

— Вы поняли, что сейчас произошло?

— Ген или последовательность, которая закодирована этой частью ДНК, закрывается, когда нить прилегает плотно.

— Верно, а когда она разворачивается, он готов к трансляции.

— Получается, что гистоновый код включает и выключает ген, как и статус метилирования?

— Все это может выглядеть очень просто, но в присоединении ацетиловой, фосфатной или метиловой группы к хвостам нет никаких случайностей. Это происходит под строгим контролем других элементов эпигенетической системы, по сравнению с которыми даже тайная полиция в стране, где господствует диктатура, может показаться добряками. Как и статус метилирования, гистоновый код может меняться в течение человеческой жизни. Он реагирует на стимулы, воздействующие на геном извне. И, как и метилирование, может изменять наследственность, то есть вносить эволюционные изменения без изменения ДНК.

— Насколько силен гистоновый код? — спрашиваете вы.

— Давайте я приведу вам пример. Облако-белок, которое мы видели, представляет собой энзим дезацетилазу. Он удалил ацетильную группу с хвоста одной группы гистонов. Этот энзим называется дезацетилаза *HDAC11*, и мы только что видели, как он отключил ген, кодирующий белок, который участвует в работе иммунной системы человека. Данный протеин определяет, будем мы реагировать на определенный антиген как на

собственный или как на инородный. С медицинской точки зрения этот единственный эпигенетический маркер определит всю нашу будущую иммунную толерантность, то есть то, как мы будем реагировать на опасный микроб или трансплантат, если у кого-то из нас вдруг откажет орган.

Я могу объяснить это еще на одном примере. Однояйцовые, или монозиготные, близнецы при зачатии являются, по сути, клонами друг друга и всю жизнь живут с одинаковыми геномами. Совокупность всех эпигенетических механизмов в организме называют эпигеномом. Однояйцовые близнецы происходят из одних и тех же плюрипотентных клеток, то есть начинают жизнь как эмбрионы с одинаковым эпигеномом. Ранее считалось, будто они и рождаются с идентичными эпигеномами, но сегодня мы знаем, что это не так. Эпигеном каждого плода, включая однояйцовых близнецов, изменяется к моменту рождения в ответ на влияние среды, отражающееся на физиологии плода во время развития в матке. Разумеется, на этом изменения не заканчиваются. Исследования, проведенные в Испании, показали, что в зависимости от обстоятельств, в которых растет и проживает жизнь каждый из однояйцовых близнецов, у них продолжают накапливаться эпигенетические различия.

На практике эпигенетическое отключение генов посредством метилирования часто подкрепляется гистонным кодом, который применяется к тому же промотору, чтобы гарантировать, что ген останется выключенным.

Возможно, нам пора сделать передышку. Я хочу, чтобы вы отдохнули перед новым, еще более увлекательным эпигенетическим приключением с участием, как говорят некоторые генетики, сводной сестры ДНК — второй нуклеотидной молекулы, которая называется РНК, или рибонуклеиновой кислотой.

Разумеется, мы уже встречались с РНК. Ослепленные блеском старшей сестры, мы полагали, что ее лучшие дни пришлись на ранние эпохи существования Земли, еще до того, как она стала зеленой планетой. В те времена жизнь находилась на химическом этапе развития, а самовоспроизводящиеся молекулы конкурировали друг с другом в первобытной грязи за необходимые элементы. Очевидно, что после ряда невероятных открытий, последовавших за открытием ДНК и способа кодирования белка с ее помощью, ученые должны были думать о генах и о человеческом геноме как о том, в чем ДНК играет ключевую роль.

Однако сегодня мы понимаем, что такая точка зрения неверна, и именно из-за этой ошибки половина человеческого генома оставалась неисследованной до 2001 года. Решение загадки заключалось в открытых

недавно новых функциях РНК в рамках эпигенетики. Эти открытия изменили многое в нашем понимании генетики, биологии, молекулярной биологии и медицины. Они настолько дерзки и необычны, что нам придется пересмотреть все свои взгляды на генетику. Это ставит перед нами новые фундаментальные вопросы. Что именно мы имеем в виду под геном? Можем ли мы по-прежнему считать ген единицей наследования или это определение стоит заново обдумать? Например, Томас Джинджерас, один из исследователей в проекте *ENCODE*, заявляет, что фундаментальная единица генома, то есть базовая единица наследования, — это не ген, а транскрипция РНК, декодированная по ДНК.

13. Рычаги управления

Мы очень много обсуждали ДНК, потому что я приехал в Оксфорд всего с парой идей, и обе они оказались наполовину неправильными.

Сидни Бреннер

Новый этап открытий начался еще в 1991 году с работы американских биологов Виктора Эмброса, Розалинд Ли и Ронды Фейнбаум, которые исследовали ген *lin* -14, регулирующий развитие червя *C. elegans*. Как вы, возможно, помните, именно этот крошечный червь был выбран для проведения экспериментов другом и коллегой Крика Сидни Бреннером в одном из первых экспериментов с генами и молекулярной биологией развития. Возможно, вы также припоминаете, как этот червь оказался настолько полезным для Бреннера и его коллег, что впоследствии превратился в подопытное животное для тысяч лабораторных экспериментов по всему миру. Труды Бреннера были продолжены биологами Робертом Хорвицем из США и Джоном Салстоном из Англии, которые в 2002 году получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие «генетической регуляции развития органов и *запрограммированной смерти клеток*».

Выделение курсивом сделал я, так как хотел обратить ваше внимание на то, что могут означать эти слова.

В организме взрослого человека каждый день в процессе деления, или митоза, появляются триллионы новых клеток. При каждом делении клетки копируется весь геном. Одновременно с этим то же количество клеток умирает в процессе контролируемого суицида, который называется запрограммированной смертью клеток, или апоптозом. Если задуматься, то смерть, как и жизнь, оказывается вписанной в наш геном, и работа Бреннера помогла впервые понять генетику смерти. В эту более темную сторону генетического программирования вовлечены специальные регуляторные гены и генетические пути, а еще — РНК, странная сестра ДНК, Золушка среди нуклеиновых кислот.

Ряд крошечных молекул РНК длиной в 20–30 нуклеотидов был открыт еще в 1991 году, но ученые не могли с уверенностью оценить важность этого открытия. Через несколько лет проживающий в Великобритании

ботаник Дэвид Боулкомб совместно со своим коллегой Эндрю Хэмилтоном обнаружил, что небольшие интерактивные молекулы РНК или миРНК способны каким-то образом отключать молекулы информационной РНК. Два генетика из США, Крейг К. Мелло и Эндрю З. Файер, решили исследовать этот механизм более детально на примере *C. elegans*. Они сфокусировались на генетическом контроле мышечного белка, необходимого для нормального движения червя, ввели в гонады молекулы миРНК и стали наблюдать, как это повлияет на динамику движений. Для начала они разделили миРНК на две нити — смысловую и антисмысловую. Первой в тестировании была использована смысловая нить — та, которая точно соответствовала оригинальному коду ДНК. Ни одна из нитей не оказала никакого воздействия на движения червя. Только когда обе нити были введены вместе, стал заметен определенный эффект. Червь начал дергаться неестественным образом. Точно такое же нарушенное движение наблюдалось, когда соответствующий ген оказывался поражен мутацией.

Потрясенные ученые осознали, что крошечные молекулы миРНК умеют отключать определенные информационные РНК. Иными словами, даже после того, как трансляция уже произошла, то есть информационная РНК была скопирована с гена, интроны удалены, а экзоны соединены вместе и готовая молекула РНК уже готова попасть в цитоплазму и кодировать белок, молекулы миРНК могут остановить процесс.

Теперь, по прошествии времени, мы понимаем, почему шведские ученые считали необходимым рассматривать вирусные белки не только как транскрипты информационной РНК, но и как экспрессированные белки в клетках.

Этот эпигенетический механизм называется РНК-интерференцией, которая представляет собой еще один способ эпигенетического контроля. Выводы из этого открытия казались невероятными. РНК-интерференция распознает ключевые последовательности в определенных молекулах информационных РНК, чтобы дезактивировать их или полностью уничтожить. В 2006 году Файер и Мелло получили за это открытие Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

С самых первых дней ученые действовали на основании догмата о том, что гены кодируют строго определенные белки. Затем выяснилось, что для этого требуются молекулы информационной РНК — иРНК. Другой тип РНК, транспортная, или тРНК, необходим для транспорта аминокислот в рибосомы, а третий, являющийся частью базовой структуры рибосом (рибосомальная РНК), считывает информацию с иРНК и превращает код в белок. Однако в начале существования генетики эти роли считались

вторичными или, по крайней мере, промежуточными и не такими важными, как благородная центральная парадигма «ген — белок». Но теперь ученые узнали о четвертом типе РНК, РНК-интерференции — молекулярном выключателе! Разумеется, все три типа РНК, кроме информационной, должны кодироваться в хромосомах с помощью последовательностей ДНК. Но эти кодирующие области сложно назвать генами. Раз их конечным продуктом являются РНК-молекулы, значит, они не кодируют белки.

Генетики столкнулись с дилеммой. Как именно следует классифицировать генетические последовательности, кодирующие РНК? Кроме того, после открытия РНК-интерференции ряд других мелких «некодирующих» РНК тоже ставили парадигму под сомнение.

Некоторые предлагали концепцию РНК-гена, то есть гена, кодирующего РНК, но у других имелись сомнения на этот счет. Однако, как бы там ни было с терминологической точки зрения, не оставалось сомнений, что человеческий геном содержит коды большого количества разнообразных РНК-молекул, которые не кодируют белки, но тем не менее играют существенную роль в контроле и экспрессии генов.

Ингибирование РНК небольшими, некодирующими двойными молекулами РНК имело не только теоретическое значение, но и практическую важность для биологов и генетиков. Теперь они могли изучать роль того или иного гена, наблюдая за тем, что произойдет с клеткой или живым организмом после его «выключения». Эта технология имеет огромный медицинский потенциал. Например, некоторые женщины наследуют мутации генов *BRCA1* или *BRCA2*, отвечающие за развитие рака груди или яичников. У других пациентов рано развиваются симптомы болезни Хантингтона. Теоретически, для того чтобы избавить этих людей от мучений, можно всего лишь отключить соответствующий мутировавший ген. В будущем, а возможно даже раньше, чем мы предполагаем, генетики научатся это делать.

Кроме того, РНК-интерференция — это не единственный способ влияния РНК на регулирование генов. Группа небольших некодирующих РНК, называемых piРНК, играет важную роль в эпигенетическом подавлении опасных вирусных последовательностей в человеческом геноме. Более того, существует еще один, даже более интересный, класс некодирующих РНК, который регулирует человеческий геном. Это сравнительно недавнее открытие, объясняющее черную дыру, существовавшую в проекте расшифровки генома 2001 года, — те 50 %, которые были пустыми.

* * *

У всех млекопитающих имеется половая дифференциация хромосом — X и Y. Женщины наследуют от каждого из родителей по одной X-хромосоме, а мужчины — X от матери и Y от отца. Кроме того, мы получаем от каждого из родителей по 22 неполовые хромосомы, называемые аутосомами. В итоге формируется ядерный геном из 46 хромосом. В то время как Y-хромосома содержит 78 генов, кодирующих белок и в основном отвечающих за образование яичек, мужское телосложение, фертильность и производство спермы, X-хромосома насчитывает около 2000 генов, лишь отдельные из которых имеют отношение к полу. Такое хромосомное несоответствие между полами ведет к потенциальному дисбалансу в регулировании эмбриологического развития. Если бы половые хромосомы были полностью экспрессированы во время эмбриогенеза, эмбрионы женского пола (как и женщины в течение всей жизни) получали бы двойную дозу генов X-хромосомы, а эмбрионы мужского пола (и мужчины) — одинарную. Это могло бы привести к существенным регуляторным проблемам.

В 1961 году Мэри Ф. Лайон, бывшая ученица пионера эпигенетики Конрада Х. Уоддингтона, поняла, что разгадка может заключаться в отключении одной из X-хромосом у женщин. Ее идея подтвердилась, когда генетики доказали, что «X-инактивация» у эмбрионов женского пола происходит примерно на 16-й день развития. Удивительно, что при этом не выбирается X-хромосома определенного родителя. Инактивация случайным образом касается либо отцовской, либо материнской X-хромосомы. Кроме того, отключается не вся хромосома, а около 60 % ее генов. Оставшиеся 40 % необходимы для защиты эмбриона от рецессивной мутации по X-хромосоме. Вот почему у женщин почти не бывает цветовой слепоты или гемофилии. Им бы понадобилась двойная доза мутировавших рецессивных генов, в то время как мужчинам хватает одной копии, содержащейся в X-хромосоме.

В 1991 году, почти через 30 лет после того, как Лайон пришла в голову идея инактивации, ученые из Стэнфордского университета выяснили, что один ген в инактивированной X-хромосоме играет ключевую роль в процессе ее отключения. Этот ген назвали *Xist*, что расшифровывается как *X inactive specific transcript*. Ученые также предположили, что он должен действовать путем трансляции в соответствующий *Xist* — белок. Но его поиски ни к чему не привели. Это было удивительно, ведь они могли

отследить экспрессию гена в соответствующую информационную РНК, которая проходила сплайсинг для удаления интронов и экзонов, соединенных друг с другом традиционным образом. Однако после этого иРНК не перемещалась в рибосомы для производства белка. Кажется, пришло время снова сесть на наш волшебный поезд, чтобы воочию понаблюдать за одним из самых поразительных недавних открытий в области человеческого генома. Мы въезжаем в волшебную страну, и я направляю поезд по одному из двух одинаковых путей — X-хромосом. Мы попали в геном эмбриона женского пола в критический 16-й день эмбриогенеза.

Мы видим, как делятся клетки эмбриона и копируется геном. Рельсы нашего пути расходятся, разрываются слабые водородные связи между шпалами, и смысловая нить ДНК отделяется от антисмысловой. Скорость копирования потрясает. Надвигается метель, но вместо снежинок в ней нуклеотиды РНК — Г, А, Ц и У. На наших глазах некоторые участки смысловой нити начинают светиться разными цветами. Одни из них обозначают гены, другие — промоторы, третьи — вирусные участки, а четвертые — участки, о которых мы пока ничего не знаем. Этот процесс очень похож на кодирование белка, которое мы уже видели и при котором нить ДНК копируется на нить информационной РНК. Но здесь, судя по всему, копирование не прекращается и захватывает несколько тысяч нуклеотидов, составляющих примерно один ген. Формируется огромная молекула РНК, состоящая из 17 тысяч нуклеотидов. Судя по всему, она имеет необычную внутреннюю структуру, в которой присутствуют генетические эквиваленты точек, или стоп-кодоны. До этого мы не видели ничего подобного.

— Что это такое?

— Это длинная некодирующая РНК, результат работы того, что некоторые генетики называют РНК-геном. Научное название для нее — *Xist* — РНК.

Мы наблюдаем, как молекула РНК проплывает над X-хромосомой, изменяя эпигенетические маркеры активирующих гены гистонов таким образом, что группы гистонов превращаются в плотные некодирующие формации, и собирая вокруг себя облачка белков для метилирования пар Ц — Г.

— Что происходит?

— Она отключает хромосому, но не целиком, а лишь на 60 %.

Xist был признан первым из нового удивительного класса эпигенетических контролирующих механизмов, которые мы сегодня

называем длинными некодирующими РНК, или днРНК. Вскоре после этого была открыта еще одна днРНК, которая объяснила важную эпигенетическую загадку.

Генетики уже знали, что геном может распознавать происхождение хромосом из пары. Иными словами, он может выбирать отцовскую или материнскую хромосому при экспрессии определенного гена или группы генов. Эпигенетический механизм, который называется импринтингом, является ключевым фактором в развитии таких генетических заболеваний, как синдромы Прадера — Вилли или Ангельмана, потому что он выбирает поврежденную хромосому, полученную от одного из родителей, в то время как парная ей может быть абсолютно здоровой. Генетики выяснили, что основным механизмом действия импринтинга является эпигенетическое отключение определенной области второй (не выбранной) хромосомы с помощью длинной некодирующей РНК, получившей название *Air*.

Вдохновленные этими открытиями, ученые начали искать другие длинные некодирующие РНК и выяснили, что они вписаны в различные участки генома млекопитающих. Со временем днРНК были признаны частью недавно открытой и очень мощной эпигенетической регуляторной системы, что дало толчок новым исследованиям, которые ведутся и сейчас, пока я пишу эту книгу. Мы уже знаем, что человеческий геном, как и геном растений и животных, содержит множество длинных и коротких некодирующих РНК, среди которых днРНК длиной от 200 до 100 тысяч нуклеотидов выделяются в отдельный класс. То, что мы знаем о кодировании таких днРНК, на первый взгляд кажется необычным, но при этом поразительно логичным.

Существует второй, совершенно новый вариант считывания всего генома. Этот вариант затрагивает обычные границы генов или регуляторных последовательностей. В таком случае можно кодировать любую последовательность, входящую в состав экзона, группы экзонов, промоторного региона, или комбинации промотора и экзона, или регуляторного длинного кольцевого повтора вируса, или всего этого вместе. В результате транскипции возникают некодирующие молекулы РНК.

Вот вам и объяснение неизвестных 50 % генома.

Я вижу удивление на вашем лице. Мы все еще находимся на волшебном поезде, направляясь в обычный мир.

— Загадка состояла в том, как именно получались такие геномные последовательности. При прочтении генома в 2001 году все последовательности информационных РНК, обнаруженные в человеческой клетке, компилировались с помощью технологии, носящей название

маркерных экспрессируемых последовательностей. Информационная РНК реверсировалась до ее комплементарной ДНК, или кДНК, поэтому схема 2001 года основывалась не на ДНК человеческого генома, а на совокупности кодов всех информационных РНК, экспрессированных из ДНК.

Вы все еще качаете головой.

— Когда речь идет о генетических последовательностях, геном или большая его часть на самом деле транслируется дважды — двумя совершенно разными способами…

— Ага, то есть весь геном копируется два раза.

— Точно. Вот почему черная дыра составляла 50 %. В ней не хватало второй трансляции в некодирующие РНК.

* * *

Теперь мы видим, как старый подход к геному, в котором основное внимание уделялось генам ДНК, кодирующим белки, мешал нам увидеть всю картину целиком. Это более комплексное понимание все еще подвергается оценке специалистов.

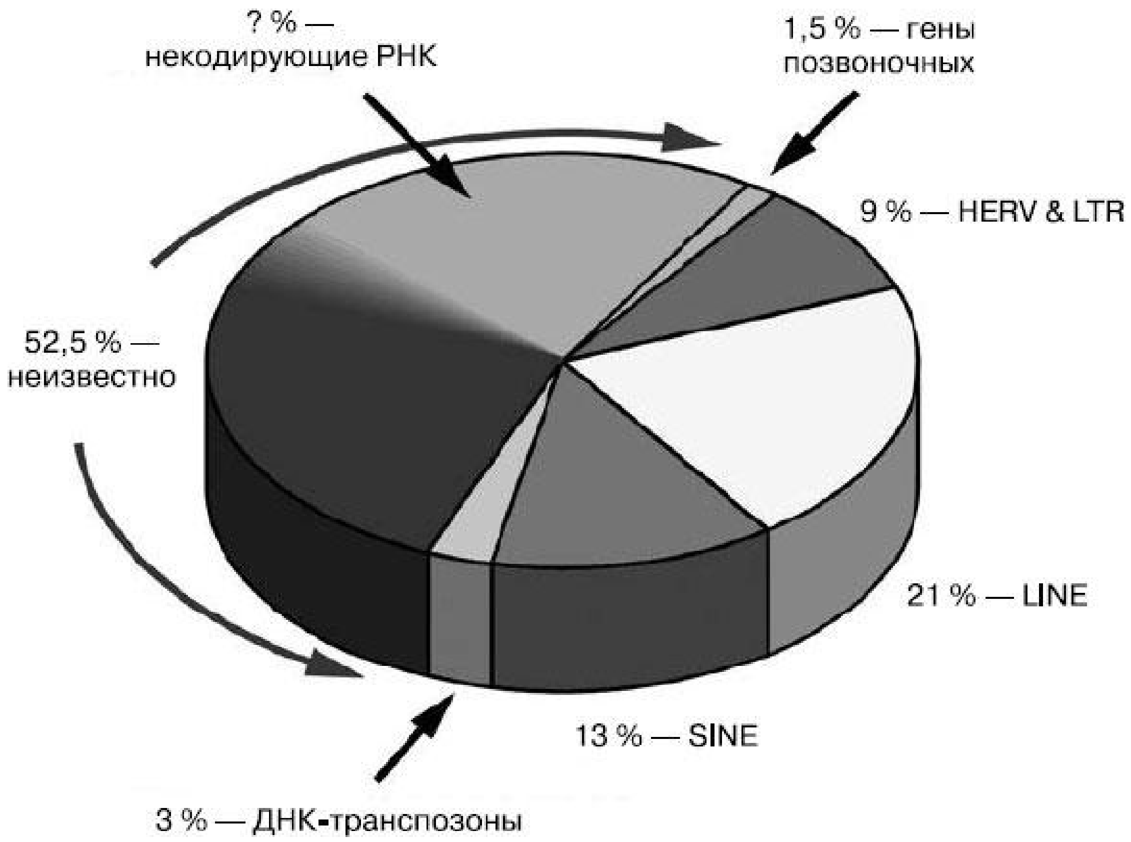
Номенклатура некодирующих РНК проста и предсказуема — они называются в честь кодирующей их последовательности генома. Последовательность, основанная на одном экзоне или интроне, называется экзонной или интронной днРНК, на гене — генной днРНК и т. д. Может быть получена днРНК из смысловой нити ДНК, из промоторной последовательности, из целого гена, включая все экзоны и интроны, или даже из промежуточных последовательностей между различными генами, включая регуляторные области. Кроме того, таким же образом она может кодироваться и антисмысловой нитью ДНК. Некоторые кодируются в обоих направлениях и называются двунаправленными транскриптами. Существуют даже митохондриальные днРНК и вирусные или *LINE* — и *SINE* — ассоциированные РНК, которые коллективно называются днРНК, ассоциированными с повторами. Их цель состоит в эпигенетическом контроле генома, и, как можно понять из их невероятного репертуара, они отвечают за множество геномных функций.

Одна из таких функций — взаимодействие с так называемыми регуляторными белками, то есть белками, которые включают и выключают гены. К нити ДНК в определенной точке присоединяется днРНК, захватывает регуляторный белок и переносит его туда, где он должен

находиться, чтобы влиять на соответствующий ген. И хотя исследования в этой области все еще ведутся, мы уже знаем, что днРНК участвует в эпигенетической, генетической и геномной регуляции различных, порой очень сложных биологических процессов. Они имеют значение на эмбриональном этапе развития, где играют важную роль в стволовых клетках эмбриона — плюрипотентных клетках, из которых он полностью состоит на ранней стадии. Участвуют днРНК и в дифференциации стволовых клеток, которая затем ведет к появлению различных органов и тканей. Как мы уже видели в случае синдромов Прадера — Вилли и Ангельмана, они играют важную роль в наследственных аспектах некоторых заболеваний обмена веществ. Кроме того, они имеют отношение к развитию рака груди, мочевого пузыря, прямой кишки, простаты, легких, костей, мозга, меланомы и лейкемии. Также существует мнение, что днРНК могут влиять на развитие аутоиммунных заболеваний, ишемической болезни сердца, неврологических заболеваний, таких как спинально-церебеллярная атаксия, синдром Мартина — Белл, болезнь Альцгеймера и, вероятно, на процесс старения.

Теперь мы можем заполнить пробелы и составить новую схему генома (приведена диаграмма человеческого генома на 2012 год).

Разбивка человеческого генома по ДНК



Какой невероятной сложностью обладает структура, лежащая в основе нашего существования! Различные генетические единицы не расположены в разных частях генома группами, как мы видим на схеме, а разбросаны по нему так, что гены вирусов и позвоночных перемешиваются, а ДНК, которая транслируется в некодирующую РНК, игнорирует возможные функции других кодирующих последовательностей и втирается между ними. Пестрые разнообразные структуры идут друг за другом в хромосомах, а порой сидят друг у друга на головах. В этом потрясающе запутанном резервуаре наследственности спрятана тайна человеческой истории от наших самых далеких предков, еще даже не похожих на людей, и до сегодняшнего дня.

А теперь я предлагаю отправиться навстречу новым загадкам.

14. История, хранящаяся в ДНК

Эту науку мы воспринимаем по-другому, нежели физику. Она косвенным образом формирует наше представление о нас самих. Когда-то ее тайны казались опасными и запретными, но сегодня ее результаты обещают стать практичными и важными для каждого из нас.

Хорас Фриленд Джадсон. Восьмой день творения

13 февраля 2014 года журнал *Nature* опубликовал статью «Геном человека позднего плейстоцена (на основании останков, обнаруженных в захоронении культуры Кловис в Западной Монтане)». Кловис — это доисторическая американская культура, названная по городу в штате Нью-Мексико, в районе которого в 1920–1930-х годах были найдены каменные орудия этой культуры. Представители Кловис проживали здесь в конце последнего ледникового периода, то есть примерно 13–12,6 тысячи лет назад, и многие американские палеонтологи считают ее прародительницей всех коренных племен Северной и Южной Америки. На момент публикации статьи ученые еще не пришли к единому мнению относительно происхождения культуры Кловис. Большинство считало, что ее представители пришли в Америку из Азии, но некоторые предполагали альтернативный путь через Юго-Западную Европу по окраинам ледниковых шапок, покрывавших Атлантический океан. Историческая значимость монтанского захоронения сразу была очевидна. Оно было обнаружено в 1968 году на землях, принадлежащих семейству Анзик, у подножия Скалистых гор неподалеку от Уилсола. В захоронении были найдены череп и останки костей мальчика в возрасте от года до полутора лет, которого исследователи назвали Анзик-1. Помимо этого в единственном известном науке захоронении культуры Кловис имелось множество каменных орудий и фрагментов костяных инструментов.

Радиоуглеродный анализ показал, что возраст костей ребенка составлял 12 700 лет. Таким образом, монтанское захоронение оказалось самым древним из обнаруженных на территории Северной Америки. Этот факт, а также наличие в захоронении характерных инструментов

доказывали, что Анзик-1 умер на самом раннем этапе кловисской миграции. Секвенирование его генома могло бы дать ученым ценнейшую информацию об этническом и географическом происхождении первых американцев. Решение этой задачи взяла на себя команда эволюционных биологов из Дании совместно с экспертами из Национального исторического музея и Копенгагенского университета.

Итак, что именно искали ученые в геноме мальчика, умершего во время последнего оледенения Земли?

Они хотели больше узнать о нашем происхождении и о миграциях людей в те времена, когда их выживание зависело от охоты и собирательства, когда все инструменты и оружие делались из дерева, кости и камня и когда не существовало границ, империй, городов и сельхозугодий.

Чтобы лучше понять, что они искали, нужно знать термин «однонуклеотидный полиморфизм», или SNP. Звучит сложно, но, как мы увидим дальше, на самом деле нет ничего проще. Итак, добро пожаловать на наш волшебный поезд, идущий по рельсам ДНК. Сегодня маршрут проложен по участку ДНК половой клетки (сперматозоида или яйцеклетки) во время ее формирования. Я хочу обратить ваше внимание на процесс, который иногда происходит при репликации ДНК. Думаю, мне не нужно напоминать, что перегоны нашего железнодорожного полотна состоят из комплементарных нуклеотидов. Ц всегда присоединяется к Г, А и Т с помощью водородных связей. Наблюдая репликацию, вы можете видеть, как рельсы начинают расходиться в стороны. Водородные связи ослабевают и расщепляются, начинается процесс копирования. Я направляю наш поезд по самой нижней ветке — так называемой антисмысловой нити. Мы долго едем на восток, пока, наконец, я не останавливаю паровоз. Давайте выйдем из вагонов и рассмотрим один железнодорожный перегон.

— Итак, перед вами участок ДНК в так называемой некодирующей части генома. Он не является элементом гена, который кодирует белок.

— Что же мы ищем?

— Ошибку копирования.

Как и раньше, вы легко ее замечаете. Ошибка возникла там, где при повторном формировании полотна должны были соединиться Г и комплементарный ему Ц. На месте Ц (цитозина) оказался Т (тимин). Итак, перед нами еще одна точечная мутация. Очевидно, что Г и Т не могут соединиться друг с другом, поэтому данный участок полотна является поврежденным. Но в ходе последующих циклов репликации находящийся не на своем месте Т будет привлекать комплементарный А (аденин) при

копировании в новую кодирующую нить. Это изменение в последовательности ДНК будет передано в половые клетки, унаследовано сформировавшимся из них ребенком, а затем — и всеми его потомками. Именно такое изменение и называется однонуклеотидным полиморфизмом, или снипом (по англоязычной аббревиатуре SNP).

Мутация происходит в некодирующей последовательности, поэтому она не повлияет на здоровье ребенка. Естественный отбор игнорирует такие снипы. Выражаясь научным языком, мы можем сказать, что они селективно нейтральны. Это означает, что все последующие поколения наследуют их без вреда или преимуществ для себя. С течением времени однонуклеотидные полиморфизмы накапливаются в популяции вида, создавая генетические маркеры в определенных участках хромосом. Затем такие маркеры становятся указателями на конкретные генетические линии.

В геноме каждого человека существуют миллионы снипов. Они указывают на различия как между отдельными особями, так и между целыми популяциями. Некоторые снипы формируют четко очерченные кластеры в определенных участках хромосом. Такие кластеры называются гаплотипами и наследуются как единое целое. Они не повреждаются даже при обмене элементами совпадающих хромосом во время половой рекомбинации, которая происходит в ходе формирования яйцеклеток или сперматозоидов. Здесь я должен отметить, что изначально понятием «гаплотип» обозначались кластеры генов, имеющие тенденцию к совместному наследованию. Однако определение гаплотипа пришлось изменить, когда мы выяснили, что большая часть человеческого генома состоит не из генов. Если вы мужчина, то гаплотип вашей Y-хромосомы будет одинаковым у вас, вашего отца и всех предков мужского пола по отцовской линии. То же относится и к митохондриальному гаплотипу, который и мужчины и женщины получают по линии матери.

Генетики используют и другой способ группировки — в гаплогруппы, которые применяются для того, чтобы объединять гаплотипы по общему предку. Однако здесь я должен призвать вас быть внимательными, так как некоторые генетики игнорируют различия и используют понятия «гаплогруппа» и «гаплотип», как если бы они обозначали одно и то же. Например, мужчины кельтского происхождения, то есть ирландцы, валлийцы и баски, объединены Y-хромосомной гаплогруппой, как и мужчины германо-скандинавского происхождения. Но если пойти еще дальше, то большинство европейских мужчин (или женщин) можно объединить в гаплогруппу еще более раннего происхождения, например по азиатским корням. По этой причине гаплотипы обычно используют при

работе с близкими родственниками и генеалогическими деревьями, а гаплогруппы — при генетических исследованиях более далеких исторических популяций.

Гаплогруппа (или гаплотип) начинается с корневой, или основной, мутации, которая обнаруживается в ходе археологических и палеонтологических исследований у определенной человеческой популяции. Затем к ней добавляются дополнительные селективно нейтральные мутации в рамках того же региона распространения хромосомы, которые со временем создают различимые генетические подгруппы. Корневую мутацию обычно обозначают заглавной буквой, а последующие мутации, возникающие за счет дополнительных снипов, — цифрами или строчными буквами. Генетические линии формируют что-то вроде дерева — от единого ствола отходят ветви, которые становятся все тоньше и тоньше. Эти ветви обозначают подгруппы, расходящиеся от основной группы в течение тысяч, десятков или даже сотен тысяч лет.

Одна такая древняя гаплогруппа, обнаруживаемая исключительно в митохондриальной ДНК, называется *D* — кладом, или монофилетическим таксоном *D*. Он возник как корневой снип в популяции, проживавшей в Северо-Восточной Азии, включая современную Сибирь, примерно 48 тысяч лет назад. Со временем потомки популяции *D* привнесли в митохондриальную ДНК и другие снипы, что привело к возникновению четырех ветвей, или кладов, от *D1* до *D4*. Дополнительные мутации в рамках продолжавших мигрировать ветвей стали причиной появления подгрупп. Каждая новая ветвь, или подгруппа, соответствовала определенному географическому местоположению или временному отрезку движения популяции, что можно было подтвердить при помощи археологии, например методом радиоуглеродного анализа. Так популяционные генетики отслеживают исторические передвижения и взаимодействия различных ветвей по всей Азии и Европе, а также, через некоторое время, по Северной и Южной Америке.

Но вернемся к ребенку Анзик-1. Мы знаем, что радиоуглеродный анализ определил его возраст как 12 600–13 000 лет. Это значит, что этот ребенок был жив в самом начале колонизации обеих Америк. Его митохондриальная гаплогруппа — *D4h3a*, редкая генетическая линия, характерная для коренных народов Америки. Учитывая датировку и гаплогруппу, исследователи заключили, что Анзик-1 принадлежал к этнической группе, близкой к основателю линии *D4h3a*, то есть представители его народности были предками 80 % коренных американцев и близкими родственниками остальных 20 %. Изучение генома Анзик-1

также показало далекое сходство с некоторыми европейскими гаплотипами.

В журнале той же группой генетиков и археологов были описаны останки мальчика возрастом 24 тысячи лет, обнаруженные в раннепалеолитическом захоронении в Сибири. Это самые древние останки современного человека, найденные на сегодня. Изучение его гаплотипа показало, что он принадлежал к еще более старой митохондриальной гаплогруппе, чем Анзик-1, точнее, к базовой линии гаплогруппы R. Сегодня к ней относятся люди, проживающие в Западной Евразии, Южной Азии и на Алтае на юге Сибири. Родственные гаплогруппе R-линии формируют гаплогруппу Q, которая распространена среди коренного населения Америки. В Евразии ее ветви, наиболее близкие к американским, также встречаются на Алтае. По мнению датского палеонтолога Эске Виллерслева, который руководил секвенированием геномов обеих находок, «в какой-то момент в прошлом группа жителей Восточной Азии и группа из Западной Евразии встретились, и их потомки широко распространились по миру». В частности, они направились на восток по сухопутному мосту между Азией и Северной Америкой и обнаружили два огромных богатых континента, не заселенные людьми. От них произошло большинство коренных американских народов, которые известны нам на сегодня, включая Анзик-1. Пускай не все согласны с Виллерслевом, останки этих двух мальчиков объясняют, почему у коренных американцев и западных евразийцев совпадает от 14 до 38 % генома.

* * *

Снипы, гаплотипы и гаплогруппы характерны не только для нашего ядерного генома. Рассказывая обо всех этих явлениях, я упоминал митохондриальную ДНК. Давайте снова сядем в поезд и отправимся в ультрамикроскопический мир в поисках ответа на очередную загадку. Но на этот раз мы направимся не в ядерный геном, а на территорию, лежащую за пределами ядерной мембраны, к поразительным ландшафтам цитоплазмы. Мы осторожно передвигаемся по этому битком набитому пространству, находящемуся в постоянном движении и напоминающему работающий завод. Здесь производятся новые белки, старые расщепляются для переработки, а огромные машины, похожие на летающие сосиски гигантского размера, извлекают энергию из газообразного кислорода и облекают ее в форму, подходящую для хранения. Это и есть митохондрии — жизненно необходимые нам органеллы.

На наших глазах посередине митохондрии появляется стяжка, разделяющая ее на две половины. Поезд везет нас еще глубже в ультрамикроскопический мир, и мы проникаем сквозь оболочку одной из половинок. Внезапно мы уменьшаемся, а митохондрия становится размером с целый город. В нем мы находим еще один железнодорожный путь с сияющими рельсами из дезоксирибозы, стабилизаторами-фосфатами и знакомыми шпалами из парных нуклеотидов. Итак, мы попали в митохондриальный геном, имеющий иное эволюционное происхождение, чем ядерные хромосомы. Перед нами — тайна внутри еще большей загадки.

— Мы уже говорили о митохондриях, вернее, откуда они взялись…

— Да. Это генетический союз между тем, что когда-то было паразитической бактерией, и одноклеточным предшественником всей жизни на Земле. Митохондрии все еще сохраняют много признаков своего бактериологического происхождения. Например, у них достаточно генома для самовоспроизведения — именно это мы и видели. Каждый человек получает от отца половину ядерного генома, но от матери — намного больше. Помимо ее половины ядерного генома мы наследуем физическую структуру яйцеклетки, включая митохондрии.

— Вот почему и мужчины и женщины получают митохондриальные генетические признаки только от матерей?

— Да. И это объясняет, почему митохондриальное наследование не подчиняется законам Менделя, регулирующим доминантное и рецессивное поведение генов. Кроме того, митохондрии воспроизводятся куда чаще, чем ядерный геном. Поскольку они содержат бактериальные гены, а значит, менее способны исправлять ошибки копирования, они сильнее подвержены мутациям.

— Так возникают митохондриальные снипы, гаплотипы и гаплогруппы?

— Именно! И все они наследуются только от матерей, по материнской линии, уходящей в далекое прошлое.

— Иначе говоря, несколько веков назад жила женщина, имеющая такую же митохондриальную ДНК, что и моя мать?

— И такую же, как и у вас, за исключением снипов, которые накопились за это время. На самом деле эту линию можно проследить гораздо дальше — до времен Древнего Рима, до зарождения сельского хозяйства на Плодородном полумесяце или вообще до появления самого вида *Homo sapiens*.

Наш паровоз свистит, из трубы вырываются клубы дыма, и пока мы

движемся вдоль митохондриальной ДНК, я хочу чуть подробнее объяснить, как человеческая история записана в нашем геноме, или, если хотите, в двух симбиотически связанных геномах. Важно понимать, что, по сути, три части нашего голобионтического генома представляют собой библиотеки, в которых записаны три разные генетические истории. Одна из них — митохондриальный геном, который рассказывает историю нашей материнской генетической линии. Y-хромосома, будучи частью нашего ядерного генома, отвечает за отцовскую линию, а оставшаяся ядерная часть, которая, по сути, представляет собой основу нашего генетического наследия, рассказывает нашу историю как вида.

Во время движения вдоль митохондриальной ДНК мы наблюдаем небольшие отличия в работе бактериального генома. Например, митохондриальный геном гораздо меньше, чем геном одной хромосомы в ядре. Весь митохондриальный геном состоит из 16 тысяч нуклеотидных пар (шпал), в то время как ядерный геном даже у половых клеток, у которых он наполовину меньше обычного, составляют 3,2 миллиарда. В процессе полового размножения, задействующего ядерный геном, митохондриальные хромосомы не изменяются. На самом деле митохондрии вообще не имеют линейных хромосом. Путь, по которому мы едем, представляет собой одномерное кольцо, поэтому через какое-то время мы вернемся на место, с которого начали свое путешествие.

— Симбиоз, то есть событие, после которого появились митохондрии, произошел всего один раз?

— Мы точно знаем, что это было так, потому что все митохондрии в клетках растений, животных, грибов и дышащих кислородом простейших организмов произошли от одного предка.

— Вы смогли определить это по митохондриальным генам?

— Да.

— Но если это произошло так давно, почему митохондриальный и ядерный геномы не объединились? Это было бы логично, разве нет?

— Вы правы, это было бы разумно. На самом деле большинство структурных белков, составляющих, как мы их сегодня называем, митохондриальные органеллы, кодируются ядерными генами. Мы полагаем, что как минимум 300 ядерных генов когда-то были митохондриальными, а затем произошел их перенос.

— Но некоторые не перенеслись?

— Почти все гены, которые остались в митохондриях, связаны с кислородным дыханием. Кислород — очень токсичный элемент. Возможно, для того, чтобы он не влиял на остальные органы клетки, его следует

обрабатывать только одному типу органелл.

— Но разве кислород не всегда был частью атмосферы?

— Нет. Атмосферный кислород производят растения и цианобактерии. Это побочный продукт их обмена веществ. Вы можете вспомнить, что появление кислорода в земной атмосфере оказалось губительным для многих океанских и прибрежных живых организмов того времени. Выжили лишь те, кто смог им дышать. Но даже в клетках этих организмов такое токсичное вещество нужно было держать подальше от сложного ядерного механизма. Он должен был быть сконцентрирован в клетках-захватчиках, бывших бактериях, которые эволюционировали в митохондриальные органеллы, уже устойчивые к ядовитому воздействию кислорода.

— Это похоже на ситуацию с вирусами и хромосомами.

— Именно! Вирусы, которые экспрессировали свои гены как белки, сохранили оригинальную геномную структуру, включая контролирующие промоторы.

Но давайте вернемся к использованию митохондриальной генетики в палеонтологии. Уникальные материнские митохондриальные линии стали мощным инструментом эволюционных генетиков, позволяя им изучать генетику популяций и сложные передвижения людей в течение многих столетий. Вот почему нет ничего удивительного в том, что компонент гаплотипа *D4h3a*, который связал ребенка из племени Кловис с его сибирскими предками, был обнаружен при изучении митохондриальной ДНК Анзик-1.

Как уже говорилось, еще одним эффективным инструментом популяционной генетики является Y-хромосома в ядерном геноме мужчин. Как и митохондриальная ДНК с ее исключительной связью с материнской линией, Y-хромосома позволяет отследить линию наследования от отцов к сыновьям. У нее нет парной хромосомы для рекомбинирования, поэтому она не обменивается участками со второй хромосомой, в связи с чем появляется возможность отслеживать ключевые мутационные гаплотипы в различных Y-популяциях с течением времени. Например, в случае с Анзик-1 ключевой Q-гаплотип его Y-хромосомы принадлежал к подгруппе *L54**, которая, по расчетам генетиков, отделилась от другой ключевой гаплотиповой подгруппы M3 примерно 16 900 лет назад. Это подтверждает, что Анзик-1 принадлежал к этнической группе, тесно связанной с первыми людьми, пришедшими в Америку.

* * *

Насколько точны эти исследования гаплотипов и гаплогрупп? Английский король Ричард III знаменит благодаря одноименной пьесе Шекспира. Будучи последним из рода Плантагенетов, он был убит в битве при Босворте 22 августа 1485 года во время кровавой Войны роз. В пьесе Шекспира Ричард представлен злобным горбуном, который убил своего брата и двух юных племянников, а затем попытался жениться на племяннице. Но есть люди, пытающиеся защитить его репутацию, включая Филиппу Лэнгли из Общества Ричарда III. Она заявляет, что Шекспир очернил Ричарда, чтобы поддержать своих благоволителей Тюдоров, представитель которых в то время находился на троне.

Проявив недюжинный детективный талант, Лэнгли по историческим документам обнаружила место, где был похоронен Ричард. Похороны прошли безо всяких почестей, у монарха даже не было гроба — его тело просто закопали на территории августинского монастыря в Лестере. Получив небольшое финансирование, она уговорила археологов Лестерского университета провести раскопки на современном паркинге, находящемся на месте бывшего алтаря монастырской церкви. Во время раскопок был обнаружен человеческий скелет, совпадавший с описанием Ричарда. Это был мужчина за тридцать со сколиозом, то есть искривлением грудного отдела позвоночника, что соответствовало шекспировскому описанию «горбуна». Кроме того, на теле были видны следы ран, из чего можно было заключить, что этот человек умер в бою. Радиоуглеродный анализ, проведенный двумя независимыми специалистами, датировал останки 1430–1460 и 1412–1449 годами. Это слишком рано для Ричарда, но масс-спектрометрия показала, что при жизни этот человек ел много морепродуктов, что могло повлиять на точность датировки. Скорректированная дата попадает в диапазон с 1475 по 1530 год, что идеально совпадает со временем смерти Ричарда. Однако неуверенность все еще оставалась и, даже учитывая анатомию останков и результаты радиоуглеродного анализа, нельзя было однозначно утверждать, что обнаруженный скелет принадлежал королю.

Однако в ходе генеалогического исследования была найдена женщина по имени Джой Ибсен (в девичестве Браун), которая являлась прямой наследницей матери Ричарда III по материнской линии. С генетической точки зрения миссис Ибсен являлась носительницей того же митохондриального гаплотипа, что и монарх. Однако после Второй мировой войны она эмигрировала в Канаду и в 2008 году умерла. К счастью, у нее остался сын Майкл, который с радостью предоставил образец своей ДНК для анализа. Выяснилось, что и Майкл Ибсен, и скелет

с парковки имеют один редкий митохондриальный гаплотип *J1c2c*. Итак, не оставалось сомнений, что найденные останки принадлежали королю из рода Плантагенетов.

По мере изучения генетиками человеческого наследия мы все больше узнаем о том, как точно геном отражает важные моменты и эволюционные события нашей истории. Если верить некоторым ученым, мы даже можем генетически вычислить Адама и Еву.

15. Наши более далекие предки

Одержимость окаменелостями отвлекла наше внимание от гораздо более щедрого источника эволюционной информации — генетических данных.

Луиджи Лука Кавалли-Сфорца

Наши родственные связи друг с другом куда ближе, чем можно представить, что легко проверяется небольшим мысленным экспериментом. Предположим, каждый век насчитывает по четыре поколения. Мы можем нарисовать своеобразное дерево, каждая ветвь которого будет обозначать нашего предка и раздваиваться по мере углубления в прошлое. Две бабушки и два дедушки происходят от четырех прабабушек и четырех прадедов, восьми прапрабабушек и восьми прапрадедушек и т. д. Продвинувшись на два века, то есть на восемь поколений назад, мы обнаружим, что происходим от 256 человек, живших в одном поколении. Для четырех веков это число будет составлять 65 536, а для восьми — увеличится до 4 294 967,296, что больше, чем все население Земли в то время, а также чем все жившее до того момента человечество. Не нужно углубляться в прошлое дальше, чтобы понять, что с этим способом рассуждений что-то не так. Раз у нас не могло быть столько предков, значит, необходимо другое объяснение.

Ответ прост: многие из наших предков — общие. На генетическом уровне это можно определить, строя графики гаплотипов. Если же использовать вместо гаплотипов гаплогруппы, наши деревья будут иметь еще больший географический охват и уходить глубже в прошлое. Чем ближе родственные связи между людьми, тем больше у них будет общих гаплотипов и гаплогрупп. Каждая уникальная гаплогруппа является маркером, генетическим сигналом существования одного-единственного предка в определенном месте, унаследовавшего соответствующий снип. Благодаря маркерам гаплогрупп можно идентифицировать популяционные группы и получить картину их последующих движений и миграций.

Луиджи Кавалли-Сфорца, бывший профессором Стэнфордского университета, посвятил всю свою жизнь сбору генетической информации такого типа о различных человеческих популяциях. В своей книге *Genes, Peoples and Languages* Кавалли-Сфорца пишет, что различных рас не

существует. Все отличия, которые мы видим между жителями Африки, Азии, Европы и Океании, представляют собой лишь внешние эволюционные адаптации к местным условиям, таким как климат. Генетические исследования различных народов по всему миру подтверждают, что все мы являемся представителями одного вида и сходства в нас превосходят различия. Археологические исследования окаменелых костей, общих инструментов и паттернов проживания и культуры указывают на то, что наши общие предки вышли из Африки, скорее всего, из ее восточной части к югу от Сахары. Традиционные археологические дисциплины сегодня подкрепляются и расширяются генетическими исследованиями, которые позволяют нам увидеть историю человечества куда глубже, чем когда-либо ранее.

Мы уже говорили о том, как отдельные кластеры мутаций, называемые снипами и возникающие в митохондриальных и Y-хромосомах, позволяют генетикам отслеживать генетические линии гаплотипов и гаплогрупп и таким образом составлять карты миграций человеческих популяций в доисторические времена. Точно такие же признаки гаплотипов и гаплогрупп можно обнаружить в 22 парах человеческих хромосом, не связанных с половыми различиями, — так называемых аутосомах. Так появляется третий путь наблюдения за линиями наследования и движением популяций. Отслеживая распространение специфических эндогенных ретровирусов, можно выявить и африканское происхождение *Homo sapiens*, и последующую глобальную миграцию «раннего современного человека». Геномные вирусы также играют роль в таких исследованиях. Например, благодаря информации о распространенности двух эндогенных ретровирусов человека, *HERV-K113* и *HERV-K115*, мы больше знаем о собственной истории.

В отличие от большинства других вирусов *HERV* эти два, судя по всему, появились в нашем геноме после первой миграции современного человека из Африки. Значительное количество вирусов *HERV* встречается у всех людей, но *HERV-K113* и *HERV-K115* распространены в геномах выходцев из Восточной Африки, Аравии и Азии, в то время как у европейцев их обнаруживают редко или не находят вообще. Некоторые генетики полагают, что это может означать наличие более чем одной миграции современных людей из Африки с постепенным расширением территории проживания или возвратом на прежние земли в связи с существенными изменениями климата и окружающей среды.

Как мы знаем, митохондриальная генетика предлагает ряд мутационных маркеров, которые позволяют отслеживать некоторые из этих

сложных популяционных передвижений. Если бы влияния эволюционных изменений не существовало, каждая дочь наследовала бы от матери один и тот же митохондриальный геном. Так повторялось бы снова и снова в течение всей человеческой истории. Если бы это было так, мой митохондриальный геном, унаследованный от матери, был бы идентичен митохондриальному геному нашего общего предка, жившего в Африке 200 тысяч лет назад. Но нам известно, что митохондриальный геном изменяется под влиянием ошибок копирования, или мутаций, во время деления митохондрий. Иногда такие ошибки копирования повреждают функции митохондриального генома, что приводит к болезням. Но такие патологические мутации нельзя рассматривать как маркеры наследования, потому что заболевание снижает репродуктивную пригодность особи. Только те мутации, которые на нее не влияют, включаются в геном как маркеры наследования. Они становятся частью гаплотипов или гаплогруппы, которые не влияют на выживаемость, а значит, игнорируются естественным отбором и могут существовать без изменений в течение долгих периодов времени.

Такие снипы возникают в предсказуемые временные интервалы, что позволяет генетикам сравнивать количество мутаций в определенном участке генома с молекулярными часами. Мы знаем, что ключевые кластеры мутаций в некоторых регионах митохондриального генома (гаплотипы и гаплогруппы) могут быть привязаны к конкретному лицу, месту и времени, от которых они распространяются по популяции. Таким образом можно проследить ее движение и миграцию во времени и в пространстве. В то же время различия между гаплогруппами являются маркерами разных исторических популяций. Если же мы обнаруживаем гаплогруппу, встречающуюся у множества рассеянных в пространстве разных популяций (что случается редко), то можем считать ее важным показателем наличия у всех них общего предка.

Что, если ученые найдут митохондриальную гаплогруппу, которая будет встречаться у всех людей на Земле? Она будет указывать на одну-единственную женщину, являющуюся матерью всего человечества, на генетическую Еву.

Именно об этом задумалась группа генетиков из Университета Калифорнии в Беркли под руководством Аллана Уилсона в 1980-е годы. Вместе со своими студентами Марком Стоункингом и Ребеккой Л. Канн Уилсон исследовал митохондриальную ДНК 147 американцев, представляющих разные расы и этнические группы. Они искали общие гаплогруппы, которые позволили бы им составить генеалогическое древо

для всего человечества. За десять лет до этого к группе Уилсона присоединился Уэсли Майкл Браун, разработавший новую технологию скрининга митохондриальной ДНК. Пара ученых сумела определить, что мутации в митохондриальной ДНК проходят на 5–10 % быстрее, чем в ядерной. Именно Уилсону пришла в голову идея молекулярных часов, основанная на предсказуемой частоте появления мутаций в человеческом геноме с течением времени. Уилсон и Браун были убеждены, что обладают всеми необходимыми инструментами для изучения митохондриальных мутаций как единицы измерения эволюционных взаимоотношений во времени.

В работе Уилсон и его коллеги писали о том, что все население Земли делится на две обширные митохондриальные гаплогруппы. Одна характерна только для Африки, вторая включает в себя некоторые африканские группы и все остальное человечество. На основании этого команда Уилсона сделала некоторые выводы. Для начала эти данные подтверждали теорию о выходе из Африки, предложенную палеоантропологами, и противоречили альтернативной мультирегиональной теории, которая утверждает, что современные люди в течение долгого времени развивались на разных континентах. Кроме того, эти данные служили подтверждением недавнего общего происхождения человечества, то есть того факта, что все люди на Земле вышли из единой, связанной родственными узами популяции, которая появилась в Африке в определенный момент в последние 200 тысяч лет. Но на этом экстраполяция не закончилась. Африканская гаплогруппа была наиболее генетически разнообразной, что впоследствии подтвердилось множеством исследований. Между двумя африканскими поселениями, разделенными крупной рекой, может быть больше генетических различий (выраженных в снипах), чем между разными народами Евразии. Если вспомнить, что снипы возникают в результате мутаций в определенные временные промежутки, становится понятно, что человечество проживает в Африке куда дольше, чем где бы то ни было на Земле.

Но Уилсон и его коллеги сделали еще один удивительный вывод. Они заявили, что нашли генетические свидетельства существования «последнего общего предка современных людей» женского пола — женщины из Африки, которая первой приобрела мутацию митохондриальной гаплогруппы, характерную для всех сегодняшних жителей Земли. Команда Уилсона вычислила, что эта женщина, которую СМИ окрестили «митохондриальной Евой», внесла свой вклад в общую гаплогруппу всех своих потомков примерно 140–200 тысяч лет назад.

История митохондриальной Евы оказалась на первых полосах газет и одновременно поразила и ввела в недоумение общественность. Разумеется, многие люди, не интересующиеся научными деталями, в том числе представители различных религиозных групп, решили, что митохондриальная Ева была единственной матерью всего человечества.

В данном случае нам следует проявлять разумную осторожность (по причинам, которые станут понятны немного позже). А прямо сейчас давайте нанесем нашей общей праматери визит в ее сообществе охотников и собирателей и посмотрим, как именно она оказалась связанной со всем остальным миром.

Судя по всему, она мало чем отличалась от остальных женщин в своей небольшой, объединенный родственными связями группе. Некоторые ученые считают, что эта группа походила на современную народность сан, проживающую в Южной Африке и занимающуюся охотой и собирательством. Мужчины сан ловят рыбу гарпуном или охотятся на наземных животных, а женщины выкапывают съедобные коренья или собирают моллюсков на побережье. Мы знаем, что у митохондриальной Евы была способность к языкам, а значит, и весь социальный потенциал, который с ней связан. Нам известно, что она могла украшать свою кожу или одежду узорами, нанесенными охрой. Мы даже можем предположить, как именно выглядела эта одежда. Вероятно, это была юбка из растительных волокон или звериной шкуры, идущая от талии вниз. Исследователи из Университета Флориды обнаружили свидетельства того, что одежда могла появиться у человека еще 170 тысяч лет назад. Скорее всего, она также украшала шею, запястья или одежду бусинами из небольших морских раковин одинакового размера, ярко окрашенных природными пигментами. Наконец, мы можем предположить, что старшие женщины занимались обучением детей и девушек и рассказывали им, как искать пищу в лесу и на берегу и как ухаживать за младшими.

Митохондриальная Ева не являлась единственной праматерью всего человечества. Это была одна из женщин, которые жили и были репродуктивно активны в то время, когда она приобрела интересующую нас гаплогруппу. Все остальные женщины также могли внести свой вклад в генофонд, но лишь ее митохондриальный геном дошел до современного человека. Давайте разберемся, как это произошло.

Предположим, что в нашей группе охотников и собирателей насчитывается десять репродуктивно активных женщин. Только у одной из них, Евы, в митохондриальном геноме есть интересующая нас мутация или небольшой кластер мутаций. Допустим, восемь женщин добились

репродуктивного успеха и родили по два или три ребенка, которые дожили до взрослого возраста. Предположим, что у Евы детей трое — мальчик и две девочки. Все трое унаследуют ее митохондриальный геном, но сын не передаст его дальше, потому что мужчины не участвуют в митохондриальном наследовании. По случайности у других женщин в группе может не оказаться дочерей, так что и они не внесут своего вклада в митохондриальное наследование. В последующих поколениях случайности продолжат распределяться подобным образом. В течение 140–200 тысяч лет, поколение за поколением, у потомков Евы должны рождаться девочки, чтобы ее материнская линия не прерывалась до настоящего времени.

Итак, теперь мы понимаем, что митохондриальная Ева вытащила счастливый билетик исключительно волей случая. Это не означает, что другие матери (да и отцы, если уж на то пошло) не повлияли на нас генетически. Используя простейшую математику, мы уже выяснили, что имеем множество общих предков, которые внесли свой вклад в другие аспекты нашего генома.

Митохондриальная Ева почти наверняка жила в Африке, хотя где именно, точно неизвестно (вероятно, где-то на территории современной Танзании). Митохондриальная гаплогруппа Евы представляет собой макрогаплогруппу L, возникшую примерно 120–200 тысяч лет назад. Ученые полагают, что сначала представители ее материнской линии распространились по всей остальной Африке, а изначальная гаплогруппа L развилась в подгруппы L0–L6. Принято считать, что популяции наших предков двигались из Восточной Африки на Ближний Восток, а оттуда — на запад, в Европу, и на северо— и юго-восток, в Азию, Океанию и обе Америки. Но на самом деле генетические свидетельства указывают на сложное движение с то набегающими, то возвращающимися волнами. Наконец, около 60 тысяч лет назад митохондриальная гаплогруппа L3 впервые разделилась на M и N в Восточной Африке, затем попала на Аравийский полуостров, а оттуда распространилась (вероятно, в форме прибрежной миграции) в Азию, Евразию, Европу и Новый Свет. Соответственно, все митоходриальные линии наследования за пределами Африки происходят из групп M и N.

Базовые линии наследования M и N сегодня прослеживаются вдоль южного побережья Азии. Археологические и генетические свидетельства показывают, что миграция продолжалась в течение тысяч лет и в подгруппах M и N по мере ее продвижения формировались более мелкие подгруппы, а линии наследования разделялись на ветви. Например, если изучить современное население Земли, мы узнаем, что носители

митохондриальных гаплогрупп H, I, J, N1b, T, U, V и W имеют европейское происхождение, A, B, C и D происходят из Азии и Нового Света, а G, Y и Z в основном ассоциируются с Западной Азией.

* * *

Для ученого естественно сомневаться, поэтому я не могу не задаться вопросом: не слишком ли мы упрощаем ситуацию, когда говорим, что последовательность митохондриальных гаплогрупп можно экстраполировать на движение человеческих популяций и современное разнообразие человечества?

Двое генетиков, Бригитта Пакендорф и Марк Стоункинг (последний начинал работу еще в группе Уилсона в Беркли), предупреждают нас, что использование митохондриальных гаплогрупп для описания крупных миграций имеет ограничения. Они не отрицают полезность этого инструмента, но ратуют за расширение исследований до анализа всего митохондриального генома и далее. Логичным следующим шагом было бы включение в анализ отцовской линии наследования. Итак, где же во всех этих исторических исследованиях генетические свидетельства существования Адама?

Как митохондриальное наследование передается только по материнской генетической линии, так и наследование через ядерную Y-хромосому передается только по отцовской. Считается, что у Y-хромосомы нет партнера для рекомбинирования при формировании сперматозоидов, поэтому хромосомные элементы обоих родителей не смешиваются при появлении зародышевых клеток. На самом деле это не совсем так. Примерно 5 % Y-хромосомы может рекомбинироваться с X-хромосомой при формировании первичных половых клеток, но генетики предпочитают фокусироваться на 95 %, которые передаются от отцов к сыновьям без изменений. Их называют «специфическим мужским участком» Y-хромосомы, или MSRY.

Бр-р-р, аббревиатуры!

Возможно, вы, как и я, терпеть их не можете. К сожалению, нам придется иметь дело еще с двумя, которыми генетики любят бросаться во время жарких споров о материнской и отцовской линиях наследования. Эти аббревиатуры — LCA и MRCA — означают «последний общий предок» и «ближайший общий предок».

Бр-р-р два раза!

В отличие от митохондриального генома, состоящего примерно из 16 тысяч пар оснований, в Y-хромосоме их насчитывается 60 миллионов. Это означает, что исследование мутаций в Y-хромосоме, снипов, гаплотипов и гаплогрупп гораздо сложнее, чем в митохондриальном геноме. В утешение можно сказать, что эти два типа исследований ориентируются на два разных вида генома с различным эволюционным и генетическим происхождением и соответственно разной частотой мутаций и свойствами. Сочетание этих двух исследований значительно повышает точность археогенетических расчетов.

Первоначальные исследования гаплогрупп в Y-хромосоме также указывают на Африку как на место развития современного человечества. Однако в данном случае в качестве места рождения самого раннего общего предка мужского пола, «Адама», или Y-MRCA, указывается либо Западная, либо Восточная Африка.

Базовая гаплогруппа — гаплогруппа A — чаще встречается у мужчин из Африки, чем из других регионов мира. Время появления Адама на свет не определено точно: называются цифры в 188, 270, 306, 142 и 338 тысяч лет назад. Несоответствия могут быть вызваны различиями в расчете значений так называемых молекулярных часов или объясняться трудностями в анализе очень длинных последовательностей ДНК. Недавние исследования группы Г. Дэвида Позника с участием 69 мужчин из девяти разных популяций и команды Паоло Франкалаччи с привлечением 1204 мужчин с Сардинии указали на более точный промежуток времени, в течение которого мог появиться наш общий предок мужского пола Y-MRCA, — от 120 до 300 тысяч лет назад.

Y-хромосомный Адам, очевидно, проживал в африканском райском саду не одновременно с митохондриальной Евой. Тем не менее благодаря этим исследованиям теория о происхождении современного человека из Африки набрала обороты. Но когда ученые обратились к палеонтологической летописи за тот же ключевой период (100–300 тысяч лет назад), результаты оказались не такими впечатляющими. В статье в журнале *Nature* за 2003 год Крис Стрингер из Музея естественной истории в Лондоне обратил внимание на отсутствие палеоантропологической информации за этот срок. При этом он также выделял два отчета, опубликованные в том же выпуске, в которых описывались три окаменелых черепа, найденные поблизости от деревни Херто в Эфиопии. По мнению Стрингера, они представляют собой одну из самых важных на сегодня палеонтологических находок останков раннего *Homo sapiens*.

Возраст этих черепов, два из которых принадлежали взрослым, а один

— подростку, около 160 тысяч лет, что точно соответствовало и их генетической датировке. Рядом с ними были найдены каменные орудия труда, принадлежащие так называемой ашельской культуре (середина каменного века). Палеонтологи также обнаружили свидетельства того, что головы взрослых и подростка были отделены от тел после смерти. Нижние челюсти были специально отсоединены, а с черепов сняты кожа и плоть. Это могло указывать на каннибализм, свидетельства которого иногда находят в окаменелых человеческих останках. Однако на черепах присутствовали и дополнительные «декоративные» отметки, нанесенные очень острым и тонким лезвием, что натолкнуло ученых на альтернативное объяснение. Такие пометки вместе с отполированными круглыми частями черепов указывают на существование формальных похоронных практик, а также культурное и ритуалистическое отношение. Узоры отметок напоминали рисунок, который встречается на черепах из Новой Гвинеи. Что касается именно этих поздних черепов, было доподлинно известно, что их использовали в ритуалах.

* * *

Палеоантропологические свидетельства в сочетании со свидетельствами историческими, хранящимися в человеческой ДНК, являются убедительным доказательством происхождения современного человека из Африки. Тем не менее остается еще множество загадок. Когда наши предки вышли из Африки и заселили остальной мир? Сделали ли они это в рамках лишь одной миграции? Или, учитывая миграционное поведение человечества в более недавние времена, а также нестабильность климата из-за наступления и отступления ледников и природных катаклизмов вроде вулканических извержений, лучше предположить, что люди двигались то вперед, то назад, словно небольшие набегающие волны между двумя валами миграции?

Упомянутое выше исследование Уилсона, а также многие последующие исследования генетического разнообразия человечества указывают на еще одну загадку. Если сравнить генетическое разнообразие человека и его ближайшего родственника шимпанзе, то человеческий геном окажется существенно менее разнообразным. Это особенно заметно при сравнении важной генетической области, называемой главным комплексом гистосовместимости (MHC). Как уже упоминалось ранее, он определяет иммунологические и биологические характеристики и играет важную роль

в нашей иммунологической реакции на инфекционные микроорганизмы, такие как вирусы и бактерии. Такое отсутствие разнообразия — важное открытие, указывающее на то, что в какой-то момент своей эволюционной истории (некоторые генетики полагают, что этот момент имел место незадолго до формирования современного человека как вида или, возможно, его экспансии из Африки) человеческая популяция находилась на грани вымирания. Возникло генетическое «бутылочное горлышко», которое сократило основную популяцию до менее чем 10 тысяч индивидов (некоторые полагают, что даже до тысячи). Какая катастрофа могла к этому привести?

Некоторые полагают, что это могло быть извержение вулкана Маунт Тоба на Суматре около 70 тысяч лет назад. Но если этот далекий катаклизм сумел почти уничтожить популяции от Азии до Африки, то людей, живших ближе к эпицентру, он должен был попросту стереть с лица земли. Выживание населения Индии, подтверждающееся находками каменных орудий труда в слое над пеплом, ставит эту теорию под сомнение. Кроме того, выдающийся палеоантолог сэр Пол Мелларс из Университета Кембриджа нашел убедительные доказательства того, что современные люди, скорее всего, достигли Азии в ходе миграции по побережью как минимум через 10 тысяч лет после извержения. Это заставляет усомниться в том, что именно извержение Маунт Тоба было интересующей нас катастрофой. Но существует и еще один кандидат на эту роль. Давайте вернемся к эндогенным ретровирусам, которые составляют примерно 9 % человеческой ДНК.

Как вы помните, эндогенные вирусы появились в зародышевых линиях человека и его предков во время ретровирусных эпидемий. Последние из геномных вирусных захватчиков носят название HERV-K. Эта группа впервые оказалась в геноме приматов, являвшихся предками человека, примерно 30 миллионов лет назад. Эволюционный вирусолог Луис П. Вильяреал из Университета Калифорнии в Ирвине полагает, что появление и колонизация генома приматов вирусами HERV-K — важная веха в развитии приматов, а впоследствии и человека. Это событие совпало с «выключением» более ранних захватчиков человеческого генома — вирусов на основе ДНК, так называемых транспозонов. Большая часть HERV-K присутствует (в одинаковом хромосомном распределении) в организме каждого человека. Многие из них выполняют важные голобионтические функции в геноме в целом. После того как мы отделились от шимпанзе, в нашу зародышевую линию проникли как минимум 10 подгрупп HERV-K. Таким образом, они являются типичными

именно для человеческого генома. Четыре из них оказались в человеческом геноме в течение последнего миллиона лет. Это вирусы HERV-K106, HERV-K113, HERV-K115 и HERV-K116. На основании молекулярных часов — здесь в таком качестве используются мутации ДНК в регулирующих областях вирусов (эти области называются длинными концевыми повторами), мы можем сделать вывод, что вирус HERV-K115 проник в хромосому 8 около миллиона лет назад, а HERV-K113 — в хромосому 19 примерно 800 тысяч лет назад. HERV-K116, попавший в хромосому 1, и HERV-K106 в хромосоме 3 не имеют мутаций в длинных концевых повторах. Это означает, что их внедрение и соответствующая ему экзогенная ретровирусная эпидемия произошли позднее.

В 2011 году команда ученых под руководством Джа опубликовали результаты исследования, проведенного с участием шести групп американских генетиков и эволюционных биологов, которые совместными усилиями изучили распределение HERV-K106 у 51 американца разного этнического происхождения. Это позволило ученым разделить тестовую популяцию на четыре различные гаплогруппы. На основании данных по гаплогруппам исследователи сделали вывод, что вирус HERV-K106 появился в человеческом геноме примерно 91–154 тысячи лет назад, судя по всему, в результате ретровирусной эпидемии, с которой в то время столкнулась человеческая популяция. В отличие от HERV-K113 и HERV-K115, HERV-K106 присутствовал в геномах всех подопытных, что указывает на его крайнюю заразность. Судя по паттернам двух предыдущих пандемий ретровируса (ВИЧ-1 у человека и эпидемии среди коал в Австралии), экзогенные ретровирусы очень быстро распространяются, инфицируя географически близкие виды. Мы знаем, как они ведут себя в отношении своих новых носителей. Представьте, какой урон мог бы нанести СПИД юной человеческой популяции, не знающей ничего об эпидемиологии или лечении болезней. Для того чтобы эндогенная версия HERV-K106 стала настолько распространенной, экзогенный вирус должен был затронуть всю человеческую популяцию, от которой произошли современные люди. Данные о внедрении вируса в геном примерно соответствуют периоду, рассчитанному на основании калибровки митохондриального генома и Y-хромосом, а также окаменелостей, найденных в Среднем Аваше в Эфиопии. Через какое-то время изучение геномов древних людей, включая тщательное исследование эндогенных вирусных компонентов, может помочь ответить на вопрос, был ли вирус HERV-K106 причиной возникновения «бутылочного горлышка».

* * *

Если отбросить все голословные рассуждения, множество веских доказательств указывает на то, что современный человек появился в Африке примерно 150 тысяч лет назад. Но, кроме того, эти факты ставят перед нами новые вопросы. Когда современные люди вышли из Африки и начали заселять остальной мир? Была это одна крупная миграция или их было несколько? Мы знаем, что, прибыв в Европу и Азию, наши предки столкнулись с другими архаичными видами человека. Что произошло при этой встрече?

16. Великие доисторические дебри

…На втором этапе нам пришлось углубиться в великие доисторические дебри, чтобы проверить, существовали ли в то время элементы внутренней последовательности, подтверждающие верность нашего метода.

Уильям Ф. Либби

История увлекает нас рассказом о том, как появились мы и общество, в котором мы живем. Для большинства из нас это увлечение ограничивается историей города или округа, где мы живем, или в более широком смысле — страны или континента, к которому мы чувствуем принадлежность. Это естественно, ведь они составляют часть того мира, с которым мы знакомы. Но существует и более глубокая история, выходящая за национальные или даже континентальные границы, история, начавшаяся во времена, когда жизнь была проще и вместе с тем труднее. В то время не было школ, работников и работодателей, ферм, стад скота, дающих мясо и молоко, магазинов с обменом товаров на деньги, даже машин и металлических инструментов в целом. Это был затерянный мир, который Уильям Либби, пионер радиоуглеродной датировки, называет «великими доисторическими дебрями»; захватывающий мир, о котором мы знаем очень мало, мир, представлявший собой важный этап человеческой истории и выходивший за национальные, этнические и любые другие рамки, потому что он объединил всех существующих на данный момент людей на Земле. Мы все являемся потомками этих первых современных людей, а потому всех нас должно интересовать, как проходило их развитие в Африке и как, выйдя из нее, они сумели колонизировать оставшуюся часть планеты.

Главнейшим фактором для понимания этого этапа нашей истории является археологическое изучение времени первого эволюционного появления раннего современного человека. Эту тему мы уже затрагивали в предыдущей главе. Важно также определить надежные временные и географические рамки передвижений наших предков во время миграции (или миграций) из Африки. Для археологов эта задача оказалась достаточно сложной, частично из-за скудности обнаруженных археологических свидетельств, а частично из-за того, что многочисленные места находок

расположены в теплых регионах Африки, Европы и Азии, где органика плохо сохраняется, что усложняет датировку. Но сейчас ситуация изменяется. Появляются новые научные технологии датировки и извлечения генетического материала из костей животных и ископаемых останков человека. Кроме того, расширяются и географические горизонты. Первого мая 2014 года я приехал в Оксфорд, чтобы расспросить об этом Катерину Дуку, сотрудника лаборатории радиоуглеродного анализа Оксфордского университета, и узнать больше об этих интересных новинках.

Доктор Дука родилась в Греции, окончила Афинский университет, получив диплом специалиста по археологии и археологическим наукам, а затем переехала в Оксфорд, чтобы получить магистерскую и докторскую степени. Темой ее исследований была экспансия человека из Африки в Европу, в частности радиоуглеродная датировка этого процесса. В одной из публикаций Дуки я прочел о предложенной Либби концепции «великих доисторических дебрей», и именно интерес к радиоуглеродной датировке мог помочь нам разобраться в этих «дебрях». Я спросил Катерину, как она заинтересовалась археологией. Может быть, в школе, или кто-то из членов ее семьи подогрел ее интерес к этой теме?

— Нет. Если ты родился в Греции, то ты изначально немного одержим археологией, потому что она повсюду. Меня интересует прошлое, будь то двести или двести тысяч лет назад.

Возможно, продолжил я, ее больше всего интересуют люди?

— Да, именно люди и их отношение к прошлому.

Тема докторской работы Катерины Дуки звучала так: «Распространение современного человека из Африки в Европу с точки зрения радиоуглеродного анализа».

В 2006 году сэр Пол Мелларс опубликовал известную сегодня статью, в которой описывал, как именно современные люди попали в Европу. Если его теория верна, то в период от 80 до 60 тысяч лет назад в Африке имел место ряд технологических открытий. Убедительные доказательства этого были найдены в пещере Бломбос в ЮАР и датированы возрастом 75–55 тысяч лет. Технологические прорывы включали в себя новые паттерны обработки каменных лезвий, создание скребков для шкур животных и инструментов для заострения кости и дерева, возникновение костяных наконечников копий и острых костяных шил, а также, судя по всему, появление первых стрел. Эти артефакты были найдены в том же археологическом слое, что и раковины с дырочками, использовавшиеся в качестве украшений (первая находка подобного рода), а также большое

количество красной охры, включая предметы с геометрическим орнаментом. Добавьте ко всему этому свидетельства масштабного обмена опытом и распределения по большим территориям. Важную роль играют и собранные другими учеными доказательства быстрого роста африканской популяции наших предков 80–60 тысяч лет назад.

Найденные африканские инструменты и орнаменты поразительно схожи с находками, обнаруженными в археологических раскопах на Ближнем Востоке, в Европе и Азии. Это рассматривается как свидетельство миграции современных людей из Африки в указанные регионы примерно 45–50 тысяч лет назад. Разумеется, именно на эту экспансию предков современного человека в Евразию и обращает внимание в своей докторской работе Катерина Дука, и именно она стала впоследствии сферой ее научных интересов.

Одна из последних работ археолога под названием «В великих доисторических дебрях» рассказывает о том, как превращение Западной Евразии из места проживания неандертальцев в континент, единственными жителями которого являются современные люди, стало одной из крупнейших трансформаций этого огромного региона. Я знал, что некоторые ученые верят в две крупные миграции ранних современных людей из Африки. Одна имела место примерно 120 тысяч лет назад, и ее свидетельствами являются останки гоминид, обнаруженные в пещерах Схул и Кафзех, а позднее в Палестине. Вторая, которую связывают с каменным укрытием Кзар-Акил в Ливане, произошла 45–39 тысяч лет назад. Это укрытие рассматривается как ключевой перевалочный пункт самой важной миграции, начавшейся с прохождения через Ближний Восток. Катерина Дука возглавляла команду, занимавшуюся радиоуглеродной датировкой человеческого поседения в Кзар-Акиле.

Я спросил ее о странной фразе Либби. Что он имел в виду под доисторическими дебрями? То, что далекая история — сама по себе дебри, потому что мы мало что о ней знаем?

— Либби — одна из величайших, если не самая великая фигура в радиоуглеродном анализе. Идеи, которые легли в основу этого метода, он сформулировал, работая на «манхэттенском проекте». Позднее именно за них он получил Нобелевскую премию по химии.

Радиоуглеродный анализ основывается на известной ученым скорости распада изотопа углерода С14. В атмосфере содержатся различные изотопы углерода в форме диоксида углерода, включая основной стабильный изотоп С12 и нестабильный С14, которые представлены примерно в одинаковом соотношении. Эти изотопы потребляются растениями и

микроорганизмами, через которые попадают в организмы других живых существ. После того как живое существо умирает, количество изотопов углерода у него в организме перестает пополняться. С этого момента соотношение С14 к С12 начинает уменьшаться, так как нестабильный изотоп постепенно распадается, превращаясь в стабильный. На измерении соотношения содержания этих изотопов и строится радиоуглеродный анализ, совершивший революцию в датировке палеолитических находок. Как я предполагаю, в этом был вклад Либби в изучение «доисторических дебрей».

— Именно так. Если почитать научные работы, написанные до 1960-х годов, можно заметить, что там нет абсолютных датировок. Люди говорят о нескольких тысячах, или десятках тысяч, или сотнях тысяч лет, но точно определить время невозможно.

— Каков самый далекий период времени, который можно определить при помощи радиоуглеродного анализа?

— Пятьдесят тысяч лет.

— Но ведь и до того много чего происходило.

— Это наш предел. На самом деле нам очень повезло, потому что верхний лимит этого метода позволяет нам узнать больше о последних годах существования неандертальцев и их взаимодействии с современными людьми в Европе и Евразии в целом. Для более ранних эпох нам приходится использовать другие методы, например термолюминесценцию, при помощи которой можно говорить о событиях, происходивших 200, 300, а то и 500 тысяч лет назад.

Мне было интересно больше узнать о работе, которую Катерина провела для получения докторской степени.

Доктор Дука объяснила мне, что предпочла сфокусироваться на зоне Средиземноморья и попытаться отследить дальнейшие миграции в глубь Европы. Для этого существовало две возможности. Один путь, скорее всего, пролегал по средиземноморскому побережью, а второй уходил на северо-запад вдоль Дуная. В течение многих лет предполагалось, что движение из Африки в Евразию шло через Ближний Восток, но свидетельства существования и датировки такого маршрута были скудными. Возможно, археологам стоило еще раз пересмотреть свои взгляды.

— Для меня, — рассказывает Катерина, — это было идеальное время. Я только начала свою докторскую работу и была заинтересована в развитии идей Меллара. Я решила провести датировку бусин из ракушек, которые находят по всему Средиземноморью, чтобы, если получится, установить

даты распространения современного человека на континенте. Традиционно считается, что неандертальцы не использовали орнаменты подобным образом, да и в целом не производили бусины из раковин. Одним из первых мест, где я начала поиски, был Кзар-Акил. Мне захотелось узнать больше о потенциале такого простого и широко распространенного материала, как раковины.

— Их часто находят в поселениях современных людей, датированных тем периодом?

— Да, и в особенности в Средиземноморье. Они встречаются достаточно часто, и их потенциал огромен. Обычно раковины обнаруживают в больших количествах — целыми сотнями.

— Когда вы говорите «Средиземноморье», какие именно регионы вы имеете в виду?

— Ливан, Южную Турцию, юг Греции, Италию, побережье Франции и Испании, вплоть до Пиренейского полуострова.

— О каких ракушках идет речь?

— Обычно это небольшие раковины, около одного-двух сантиметров в диаметре, с отверстием, сделанным каменным инструментом.

— Слишком маленькие, чтобы их можно было считать пищей?

— Нет, это не остатки еды. Эти народы очень тщательно выбирали виды, которые употребляли в пищу. Скорее всего, они собирали раковины прямо на пляже, уже пустыми, но вскоре после гибели моллюсков. Затем они делали в них отверстия, — поэтому мы знаем, что раковины использовались как бусины для создания украшений или декорирования одежды… Идея моего исследования состояла в том, чтобы вернуться к местам стоянок, к первоначальным коллекциям раковин, и датировать все эти несколько сотен бусин.

Углеродный анализ можно применять к различным материалам, включая мягкие ткани вроде кожи человека и животных, кости, угля, семян, то есть ко всему, что получало углерод из окружающей среды. Дука провела специальный анализ морских раковин, по результатам которого по-новому датировала стоянку в Кзар-Акиле в Ливане. Вместе с ней работали профессора Роберт Э. М. Хеджес и Томас Ф. Дж. Хайэм из лаборатории радиоуглеродного анализа Оксфордского университета, доктор Кристофер Х. Бергман из Цинциннати и доктор Фрэнк П. Весселинг из Лейдена в Нидерландах.

Группе ученых пришлось преодолеть серьезные проблемы. Главная трудность заключалась в том, что человеческих останков в этом регионе было найдено не много и значительная их часть была утеряна в

последующее десятилетие. Раскопки в Кзар-Акиле начала группа американских иезуитов еще в 1937 году. Они продолжались до 1975 года, и разные группы специалистов сменяли друг друга. За это время были открыты около 30 стратиграфических слоев, общая глубина которых составила 23 метра. Во время первых раскопок был обнаружен окаменелый скелет человека, который окрестили Эгбертом. На сегодня он утерян — от него остались лишь фотографии и слепки. Когда слепки были осмотрены в Британском музее Бергманом и Стрингером, они предположили, что небольшой череп тонкого строения, скорее всего, принадлежал девочке 7–9 лет. Вторую находку, представлявшую собой более примитивную окаменелую верхнюю челюсть с единственным клыком, назвали Этельредой, возможно, в честь англо-саксонской святой. Ранее считалось, что челюсть принадлежала неандертальцу, но сегодня предполагается, что ее владельцем был современный человек. В то время как Эгберт по-прежнему не найден, Этельреду удалось обнаружить в Ливанском археологическом музее. К сожалению, в находке недоставало коллагена — обычного источника углерода для анализа в подобных окаменелостях. Требовался другой показатель, и Дука переключила внимание на раковины. Их коллекция в Кзар-Акиле оказалась одной из крупнейших когда-либо найденных на палеолитической стоянке — она содержала около 2000 образцов, на большинстве из которых сохранились следы человеческой деятельности, то есть дырочки или мазки охры.

В 1960-х годах раковины также были утрачены, но в 2006 году Дука и ее коллеги обнаружили их в Нидерландах. Затем они сумели слой за слоем разделить раковины, относящиеся к неандертальцам и современным людям. После этого раковины можно было перевезти в оксфордскую лабораторию для подготовки и тестирования. Благодаря последним нововведениям, препятствующим загрязнению во время датировки карбоната из раковин, кусочки раковин удалось размолоть в порошок, который использовался для датировки стоянки и соответственно человеческих останков на ней.

— Какие даты вы обнаружили?

— Самые ранние слои, ассоциирующиеся с современными людьми, имели датировку 37 тысяч радиоуглеродных лет, что составляет примерно 42 тысячи календарных.

Это позволило Дуке, используя математические расчеты (так называемое байесовское моделирование), датировать череп Эгберта примерно 40 800–39 200 лет назад, а челюсть Этельреды — 42 400–41 700 лет назад.

Благодаря установлению этих временных рамок стало ясно, что современные люди пришли в Левант несколько позднее, чем предполагалось. Прочие свидетельства указывали на то, что большая миграция из Африки проходила на несколько сотен тысяч лет раньше. Открытие Дуки предлагало новые возможности. Вероятно, основной маршрут миграции проходил где-то в другом месте, например шел прямо на восток из Северной Африки через Аравию и Центральную Азию, а затем уже поворачивал к Ближнему Востоку.

— Нам нужно было раскинуть сеть еще шире, чтобы включить в историческое описание распространения человека из Африки другие места и маршруты миграции.

Находился Кзар-Акил на перекрестке дорог или миграция дошла до него на несколько тысяч лет позже, эта стоянка все равно является важным источником информации, который добавляет к человеческим останкам еще и культурный слой. Перед тем как мы пойдем дальше, я должен был задать еще несколько вопросов.

— Что это были за люди? Как выглядело их общество? Чем они питались? Какую одежду носили?

— Благодаря Кзар-Акилу и другим средиземноморским стоянкам мы знаем, что эти люди были охотниками и собирателями с очень разнообразным рационом. В течение года они охотились на крупных животных, например оленей, если они были доступны. Кроме того, эти люди употребляли в пищу множество других продуктов, включая различные растения, орехи и фрукты. Мы все еще работаем над этим предположением, но нам кажется, что в конце зимы или начале весны они могли собирать моллюсков, когда истощались запасы других продуктов.

Что касается размера популяции, Дука считает, что речь идет о группах примерно по 80 человек, проживающих недалеко друг от друга.

Но меня интересовали и другие вопросы. Я понимал, что Кзар-Акил связан с основным движением современного человека из Африки в Евразию, но при этом помнил, что была и еще более ранняя миграция, — это подтверждается другими находками на Ближнем Востоке. Что же произошло с ней? Почему эти люди не населили Евразию? Разумеется, я знал, что в то время им могли мешать ледниковые периоды. Льды то наступали на Европу, то отступали назад, такое движение началось 2580 тысяч лет назад и продолжалось до современного межледниковья. Периоды холода превращали жизнь и передвижения людей в Евразии в сущий ад, особенно рисское оледенение (180–130 тысяч лет назад) и последовавшее за ним вюрмское оледенение (70–10 тысяч лет назад). Возможно, именно

улучшение климата, начавшееся вскоре после рисса, привело к началу ранней миграции людей из Африки? Но что же с ней все-таки случилось?

* * *

Одни из лучших свидетельств миграции ранних людей из Африки были найдены на двух стоянках — в пещере Эль-Схул на склонах горы Кармель и в скальном укрытии Кафзех в Нижней Галилее. Эти стоянки богаты останками ранних гоминид, которые с помощью старых технологий (электронно-спинового резонанса и люминесценции), применяемых к находкам такого возраста, были датированы периодом между 80 и 120 тысячами лет назад. В частности, среди находок обнаружились хорошо сохранившиеся черепа мужчин и женщин разного возраста, обладающие смешанными архаическими и современными характеристиками. Тяжелые надбровные дуги и выдвинутая вперед нижняя часть лица делают их похожими на неандертальцев, но черепная коробка и верхняя часть черепа имеют форму, ассоциирующуюся с *Homo sapiens*.

Подобное сочетание черт настолько поразительно, что сначала эти находки расценивались как подтверждение того, что современный человек частично произошел от неандертальцев. Однако затем останки, явно принадлежавшие неандертальцам, были обнаружены в расположенной по соседству пещере Кебара и датированы куда более поздним периодом (61–48 тысяч лет назад), что позволило ученым отмести эту идею. Теперь некоторые антропологи предполагают, что гоминиды из Схула и Кафзеха представляют собой участников первой миграции из Африки, состоявшийся около 125 тысяч лет назад. Затем архаичный *Homo sapiens* развился в то, что мы видим сегодня. Если это так, то, возможно, гоминиды из Схула и Кафзеха действительно были участниками первой миграции, которая остановилась на Ближнем Востоке и не дошла до Евразии.

— Да, — рассуждает Дука, — мы знаем, что наступал новый ледниковый период. Возможно, в Евразии в то время популяция неандертальцев находилась на пике существования, и их силы были велики. Опять-таки довольно сложно сказать почему. Возможно, дело было просто в относительном размере популяций. Кроме того, ранняя популяция могла не полностью вымереть.

Зубы, обнаруженные в 2005 году в расположенной неподалеку пещере Табун, обладали явными признаками неандертальских и датировались примерно 90 тысячами лет назад. Находка вместе с другими останками

неандертальцев, возраст которых примерно 120 тысяч лет назад, указывала, что в это время неандертальцы и первые люди могли вступить в контакт на Ближнем Востоке. Из этого можно сделать вывод, что гоминиды из Схула и Кафзеха могли быть результатом скрещивания между двумя видами, гибридами, унаследовавшими черты как неандертальцев, так и *Homo sapiens*.

Доктор Дука пожимает плечами:

— Это то, с чем мы пытаемся разобраться. Ископаемые останки рассказывают нам очень мало о ранней миграции. Очень многое указывает на Ближний Восток как на место, в котором нам следует проводить поиски. Но прямо сейчас у нас идет крупный пятилетний проект, который рассматривает и другие возможности, от Восточной Европы до Центральной Азии, включая Сибирь.

Как мы увидим в следующей главе, из ископаемых останков раннего человека, включая неандертальцев, были получены поразительные новые генетические сведения, которые, вполне возможно, произведут революцию в антропологии. Когда к генетической картине будут добавлены более старые геномы, извлеченные из элементов палеонтологической летописи, это очень прояснит ее, так как позволит не только изучить гаплогруппы, но и совместить геномную датировку с другими методами, такими как углеродный анализ, электронно-спиновый резонанс и термолюминесценция. Со временем это прольет больше света на время жизни и миграции наших предков. Мы узнаем, перемещались они на север через Левант, на восток через Аравию или даже прямо через Средиземное море из Северной Африки. Некоторые ученые убедительно доказывают, что будущие исследования должны включать в себя вариации, обнаруживаемые в человеческом геноме. Эндогенные ретровирусы, такие как HERV-106, HERV-113 и HERV-115, генетические и эпигенетические регуляторные области генома, включая некодирующую РНК, позволят более точно установить даты и временные периоды. Вполне возможно, что популяции двигались не только вперед, но и назад, смешивались и сталкивались с проблемами, которые приносили в Евразию ледники.

Я спросил Дуку, знаем ли мы что-то о вероятном размере мигрирующих популяций.

— Нельзя сказать, что наши предположения точны, потому что мы не обладаем неопровержимыми данными, которые позволили бы рассчитать размеры популяций. Но если мы рассмотрим генетические данные, полученные из генома неандертальцев, то можно сделать вывод о том, что популяция насчитывала 1500–3000 репродуктивно активных женщин.

Соответственно, общее количество неандертальцев в европейском контексте на тот момент, к которому относятся окаменелости, должна была состоять из примерно 10 тысяч особей. Хотя лично я предполагаю, что эта цифра была меньше.

— А современные люди, жившие в то же время? Судя по всему, их популяции тоже были невелики?

— Современные люди являются тропическим видом, и в их климатическом поясе популяции были куда больше. Кроме того, мы считаем, что после выхода из Африки и распространения по Азии сформировалась широкая сеть групп, которые обменивались генетическим материалом. Вполне вероятно, что современных людей в то время было куда больше.

В недавней работе, опубликованной в журнале *Science*, Мелларс и его коллега из Кембриджа Дженнифер К. Френч оценили соотношение между популяциями неандертальцев и современных людей, используя сочетание генетических и традиционных археологических техник. Они сравнили разнообразие митохондриальной ДНК современных европейцев с ДНК, извлеченной из митохондрий неандертальцев. Кроме того, они проанализировали различные «вторичные археологические свидетельства» для оценки размера популяции (от неандертальцев до современных людей) в хорошо изученном регионе на юго-западе Франции. Ученые пришли к выводу, что количество современных людей, заселивших эту территорию, в девять раз превышало популяцию неандертальцев, которые проживали здесь ранее. Разумеется, такой методике недостает точности, но из выводов Мелларса и Френч следует интересный вопрос. Что, если исчезновение неандертальцев из Европы объяснялось простым количественным превосходством новых жителей региона?

Как мы узнаем из следующей главы, эти и прочие аналогичные исследования могут помочь ответить на вопрос, который уже более века интригует и ученых, и обывателей. Но сейчас сосредоточимся на колонизации Европы пришельцами — современными людьми.

Я продолжал задавать доктору Дуке вопросы:

— Итак, если я правильно понимаю, современные люди пришли в Европу (или Евразию), и сразу после этого началась довольно стремительная культурная эволюция. Когда это было, примерно 20 тысяч лет назад?

— Я бы не сказала. Мне кажется, что она началась раньше, около 40–45 тысяч лет назад. Некоторые из ранних современных людей населяли небольшие участки Европы, Южную Италию и Западную Францию. Но

между 33 и 30 тысячами лет назад начинается нечто совершенно иное. С этого момента отсчитывается граветтская культура.

— Еще одна миграция из Африки?

— Мы не знаем, откуда пришли эти люди и развилась ли их культура в Европе, а затем распространилась до самой России, или все произошло наоборот. Культура граветт появилась около 33 тысяч лет назад и принесла с собой абсолютно новые действия. Ее представители хоронили умерших, причем украшали их тела тысячами бусин, одни были сделаны из раковин, другие — из слоновой кости, третьи — из зубов оленя. Кроме того, граветтцы создавали потрясающие скульптурные изображения. В данном случае совершенно точно можно говорить о существенных культурных переменах.

— И мы не знаем, распространялись эти идеи сами по себе или новые люди принесли их с собой?

— Именно так.

— Возможно, со временем на этот вопрос ответит генетика?

— Может быть. На сегодня у нас есть очень немного генетического материала этих людей, но когда-нибудь ситуация изменится. Мы знаем наверняка лишь то, что 33 тысячи лет назад начался расцвет человеческой культуры.

Эти культурные и популяционные изменения имели место в период значительных климатических и экологических перемен в Евразии. Суровые климатические изменения сочетались с периодами масштабных миграций и ростом популяций в регионах, затронутых ледниковыми периодами. Продолжительный холодный период, который ученые называют последним максимумом оледенения, начался 26 тысяч, а закончился 19 тысяч лет назад. Тогда население Европы значительно сократилось, а выжившие спаслись в так называемых климатических укрытиях. Четырьмя крупнейшими из них были Северная Иберия и юго-запад Франции, Балканы, Украина и северный берег Черного моря и Италия.

Вполне возможно, что последний максимум оледенения уменьшил генетическое разнообразие Европы, что, в свою очередь, усложнило оценку прибытия и расселения новых людей на основании гаплогрупп сегодняшних жителей Евразии. Когда 16–13 тысяч лет назад ледники начали отступать, люди из климатических укрытий повторно заселили опустевшие территории. Соответственно, генетики-антропологи могут ожидать обнаружения не только тех генетических сигнатур, что возникли до оледенения, но и появившихся в изолированных уцелевших популяциях.

Например, 80–90 % всех мужчин из Ирландии, Уэльса, Шотландии и

Страны Басков на севере Испании и западе Франции являются носителями специфической мужской региональной Y-хромосомной гаплогруппы (MSRY), известной как R1b. Ее же можно обнаружить у 40–60 % мужчин из Англии, Франции, Германии и остальной Западной Европы. Судя по всему, предки этих людей по мужской линии укрывались от сурового климата в Северной Иберии. В Юго-Восточной Европе, например Венгрии и Сербии, R1b менее распространена, чем R1a. Еще одна гаплогруппа MSRY, обозначаемая буквой I, часто встречается в Боснии и Герцеговине, Сербии, Хорватии и северных странах, таких как Швеция и Норвегия, а кроме того, в некоторых регионах Германии, Румынии и Молдовы. Эта клада широко распространена в Европе, что заставляет некоторых генетиков предположить, что она могла появиться до наступления последнего ледникового периода. Эта и многие другие гаплогрупповые клады позволяют отслеживать популяции и их передвижения, но следует добавить, что они также указывают на активное смешение популяций (что также подтверждается историческими свидетельствами).

Интересно, но если посмотреть на европейские митохондриальные гаплогруппы, передающиеся по материнской линии, мы увидим совершенно другой паттерн. При сравнении с мужскими женские гаплогруппы демонстрируют куда меньшее географическое разнообразие, что, судя по всему, указывает на более общих предков у всех европейских женщин. Это могло бы стать свидетельством различных социокультурных традиций, касающихся мобильности мужчин и женщин.

Около 99 % всех европейских митохондриальных гаплотипов относятся к категориям H, I, J, K, M, T, U, V и W или Z. Гаплотип H является самым распространенным — его обнаруживают у не менее 50 % всех европейцев. Шесть из перечисленных выше гаплогрупп (H, I, J, K, T и W) имеются только у европейских популяций. Это означает, что указанные гаплогруппы возникли в древней европеоидной популяции после ее отделения от предков современных африканцев и жителей Азии. Как показывают исторические свидетельства, геномы наших предков смешивались с различными потоками генов из Восточной Азии, Южной Сибири и Африки, однако определенные паттерны можно отследить даже у современных людей. В настоящий момент генетики оценивают, происходят ли европейцы в основном от палеолитических или неолитических предков, исследуя все больше и больше геномов, возраст которых составляет 15 тысяч лет и более.

Ранние предки были очень похожи на нас, но все же не были точно такими, как мы. Использование генетических данных для выяснения

аспектов древней истории человечества называют археогенетикой. Один из удивительных фактов, обнаруженных археогенетиками в последние годы, заключается в том, что существенные эволюционные изменения имели место в человеческом геноме в течение последних 50 тысяч лет. Это ключевое время миграции из Африки и колонизации современными людьми Европы, Азии, Океании и обеих Америк. Палеоантропологи указывают, что, вероятнее всего, двигателем таких изменений было развитие культуры.

Возможно, это вовсе не так удивительно, как может показаться. Культура представляет собой важнейший аспект человеческой жизни и опыта. Генетики снова обратили внимание на мутационные изменения, в частности на приобретение новых снипов, являющихся маркерами определенных культурных популяций. Теоретики считают, что некоторые из этих снипов в аутосомных хромосомах сохранились по причине близости к определенному варианту гена (аллелю), который уже присутствовал в популяции, пусть и у небольшого количества особей, по-видимому, происходящих от единого предка, который был выбран естественным отбором, так как предоставлял эволюционное преимущество.

Роберт Мойзис и его коллеги из Университета Калифорнии в Ирвине занимались поиском таких эволюционных изменений среди 1,6 миллиона снипов, разбросанных по всему человеческому геному. Они сделали вывод, что примерно 1800 генов подверглись подобному воздействию за последние 40–10 тысяч лет. Иными словами, примерно 7 % генома подвергались целенаправленному воздействию эволюционных сил во время расселения людей на этом этапе человеческой истории. Исследованная популяция состояла из американцев европейского, африканского и азиатского (китайского) происхождения. Ключевые области генома, находившиеся под сильным селективным давлением, отвечали за важнейшие аспекты внутренней химии человеческого организма, включая нашу способность сопротивляться инфекциям, половое размножение, химию ДНК и ее копирование в рамках клеточного цикла, белковый метаболизм и функции нервных клеток, из которых состоит наш мозг и центральная нервная система.

Авторы также заключили, что мы пережили эволюционные изменения, затрагивающие многие физические свойства, выходящие за рамки тех признаков, в отношении которых было проведено тестирование. Исследование показывает, что человеческая эволюция могла включать в себя комплексные физиологические и физические изменения за достаточно

короткий (с эволюционной точки зрения) период времени. Возможно ли, что эти стремительные эволюционные процессы селекции воздействуют на нас и сегодня?

*** * ***

Путешествие продолжается. Остается удивляться, как много о нашей личной и культурной истории может открыть изучение человеческого генома. За последние несколько лет потенциал для такого изучения значительно расширился. Мы получили возможности, о которых всего поколение назад не смели и мечтать. Все это стало осуществимо благодаря изучению человеческого генома, развившегося из генетической линии наших предков более полумиллиона лет назад. Давайте узнаем об этом больше.

17. Родственники человека

Мне интересны не ответы, а вопросы, потому что на некоторые из них ответить невозможно. Тем не менее о них интересно размышлять, потому что они отражают то, как мы думаем о различиях между нами и нашими предками.

Сванте Паабо

Сванте Паабо — эволюционный генетик шведского происхождения, работающий в Институте эволюционной антропологии Макса Планка в Лейпциге в Германии, сын биохимика Карла Суне Детлофа Бергстрема, который в 1982 году получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытия, связанные с простагландинами. Паабо основал новую исследовательскую научную дисциплину, известную как палеогенетика. До недавнего времени генетики полагали, что чтение геномов вымерших растений и животных (как, например, в романе «Парк Юрского периода» Майкла Крайтона) практически невозможно, так как ДНК разлагается со временем. Чем старше окаменелые кости, тем сильнее распад ДНК. Считалось, что по этой причине древние окаменелости, датируемые десятками или даже сотнями лет назад, не содержат почти никакой остаточной ДНК и не являются источником полезной генетической информации. Но начиная с 1980-х годов Паабо и его коллеги прокладывают пути в эту неизведанную область.

За время работы они выяснили, что древняя ДНК, пусть и в измененном состоянии, иногда выдерживает натиск времени. При создании своей революционно новой науки Паабо усовершенствовал методы амплификации и извлечения генетической информации из окаменевших костей и прочих древних останков. Это позволило ему изучить геномы давно вымерших животных и растений, а также, что наиболее интересно, видов человека. В интервью на сайте *Edge* Паабо признается, что в самом начале наивно полагал, будто изучать геномы давно умерших людей будет просто. Изначально он интересовался недавним прошлым, в частности работал с мумифицированными телами древних египтян, предполагая, что исследовать их будет легче, чем останки вымерших гоминид. «Меня привлекало их величие», — замечает он. Паабо настойчиво шел к своей

мечте и, как бы сложно это ни было, в конце концов преуспел.

Для того чтобы понять, как ему это удалось, давайте снова сядем в наш волшебный поезд и прокатимся по геномному ландшафту древних окаменелостей. Двумя наилучшими источниками древней человеческой ДНК являются кости и зубы. Это и определит направление движения — мы отправимся в геном, извлеченный из кости или зуба давно умершего человека. Пейзаж за окном вагона не похож на виденный ранее. Перед нами не ровное полотно, уходящее вдаль, а лишь разрозненные фрагменты, которые на расстоянии напоминают последствия взрыва на фабрике спагетти. Подъехав поближе, мы понимаем, что смотрим на мириады осколков распавшегося генома. В ужасе мы глядим на разломанные участки и отдельные куски, которые кажутся нам бессмысленным нагромождением. Вряд ли мы сможем прочитать изначальный код в последовательности шпал. Кажется, генетики были правы, говоря о том, что с геномом древних окаменелостей невозможно работать…

Но это не совсем так. Каждый фрагмент содержит небольшой, но уникальный кусочек ДНК, или, в нашей аналогии, — обломок железнодорожного полотна. Если присмотреться к этим обломкам повнимательнее, можно увидеть, что каждый фрагмент содержит от одной-двух до нескольких сотен шпал. Но разве это важно, если всего человеческий геном насчитывает 6,4 миллиарда таких шпал? И действительно, если бы в окаменевшей кости не было больше ничего, кроме фрагментированных остатков одной копии генома, любая попытка прочитать его была бы обречена на провал. Однако все эти мириады осколков — не кусочки одного генома, а фрагменты его многочисленных копий, остатки миллиардов отдельных клеток, из которых когда-то состояла кость.

Итак, все эти многочисленные копии разбиты на разные фрагменты. Изначально в рамках проекта *Human Genome Project* геном целенаправленно фрагментировали, чтобы получить более удобные для изучения участки. Точно так же многочисленные обломки из древней окаменелой кости будут содержать участки ДНК, накладывающиеся друг на друга. Вопрос состоит в том, насколько велико должно быть пересечение, чтобы мы могли быть уверены, что оно появилось не случайно. На самом деле расчет довольно прост. Какова вероятность того, что три, четыре, шесть или восемь нуклеотидов окажутся в одинаковой последовательности? Поскольку нуклеотидов всего четыре, то с вероятностью один к четырем выпасть может Г, А, Ц или Т. Для первых двух нуклеотидов в последовательности вероятность составляет 4 × 4, то

есть 1/16. С каждым последующим добавлением нуклеотида мы умножаем это выражение еще на 4. К тому моменту, как нуклеотидов в последовательности становится восемь, вероятность ее случайного повторения составляет 1: 65 536. Это почти невозможно. Итак, у нас появилась работающая система.

Первый шаг очевиден. Необходимо секвенировать каждый фрагмент и ввести информацию в компьютер с очень большой памятью. На втором этапе мы займемся поиском совпадающих участков во введенных последовательностях и выявим области пересечения. После этого можно начать соединять фрагменты, используя пересекающиеся области для выявления точек соединения. По сути, мы воспроизводим метод, с помощью которого впервые был секвенирован человеческий геном, но используем меньшие по размеру последовательности, которые необходимо соединить друг с другом.

Создание метода Паабо стало возможным благодаря работам его коллег. Открытие нобелевским лауреатом Кэри Муллисом полимеразной цепной реакции помогло понять, что даже если отдельные фрагменты были представлены в очень небольшом количестве копий, слишком крошечных для того, чтобы быть обнаруженными автоматическим оборудованием для секвенирования, они будут многократно дублироваться и в конечном итоге станут заметными. Сотрудничество с инновационной американской биотехнологической компанией 454 *Life Sciences*, основанной Джонатаном Ротбергом, дало Паабо доступ к оборудованию для автоматического секвенирования ДНК с высокой пропускной способностью. В 1997 году компанию купила фармацевтическая корпорация *Roche*. Теперь весь процесс можно было полностью автоматизировать. Машины извлекали древнюю ДНК, увеличивали ее при помощи ПЦР-амплификации и создавали своего рода суп из мелких элементов и кусочков генома, которые можно было внести в базу, а затем соединить друг с другом в местах пересечений.

Разумеется, нужно было преодолеть и другие проблемы, например загрязнение тестовых образцов ДНК людей, животных и бактерий. Для их устранения группа Паабо использовала энзимы. Для того чтобы на образцы не попадала их собственная ДНК, члены группы работали в стерильных помещениях и принимали меры биологической защиты. В процессе секвенирования они выяснили, что один из нуклеотидов ДНК, цитозин, иногда распадается до урацила, который заменяет тимин в РНК. Затем задача усложнилась еще больше: оказалось, что иногда цитозин, эпигенетически помеченный метиловой группой, превращается не в

урацил, а в тимин. Первое время это смущало ученых, но затем они поняли, что совершили важное открытие. В 2009 году один из членов команды, Эдриан Бриггз, разработал метод, позволяющий отличать тимин, полученный из метилированного цитозина, от обычного тимина. Теперь ученые могли считать первоначальную эпигенетическую программу генома. Постепенно группа Паабо совершенствовала техники извлечения ДНК и качество чтения полученного материала.

Их методы были взяты на вооружение другими лабораториями и применены к останкам мамонта, пещерного медведя и целаканта, а также окаменелым растениям. Паабо и его команда в это время занимались единственной и наиболее интересной задачей, которую они взяли на себя изначально, — извлечением генома родственника человека, неандертальца. Кажется, пришло время кратко поговорить про эволюционную историю человечества.

*** * ***

Чарльз Дарвин многие десятилетия вел дневник, в котором записывал свои мысли о происхождении новых видов от существующих. На одной из страниц этого дневника он нарисовал структуру, похожую на дерево. Существование такого дерева было впоследствии подтверждено биологическими исследованиями. Кроме того, этот паттерн прекрасно совпадает с линнеевской классификацией, предполагающей разделение всего живого на виды, роды, семьи и т. д. Эти дисциплины биологи называют филогенетикой и таксономией. Люди тоже включены в эту классификацию. Всего 70 тысяч лет назад на Земле обитали пять различных видов человека. Все они прямо или косвенно происходили от единого предка, известного как *Homo erectus*. Один из этих пяти видов являлся нашим общим предком. Его называют «ранним современным человеком», или, в линнеевской классификации, *Homo sapiens*. Вместе с сапиенсами и продолжавшими развиваться эректусами на нашей планете жили неандертальцы, или *Homo neandarthalensis*, заселившие значительную часть территории Евразии, так называемые хоббиты — *Homo floresiensis*, проживавшие на азиатском острове Флорес, а также загадочные недавно обнаруженные «денисовские люди», или *Denisova hominis*, населявшие некоторые регионы Азии. Все ветви эволюционного древа человека, развившиеся после нашего отделения от общего предка шимпанзе и людей, называются гомининами. Этот термин не следует

путать с понятием «гоминиды», в которое входят не только все гоминины, но также современные и вымершие высшие приматы, включая шимпанзе, горилл и орангутанов.

Давайте начнем изучение эволюционного древа человека с нашего общего с другими гомининами предка *Homo erectus*, который появился в Африке примерно 2 миллиона лет назад. Команда археологов под руководством Ричарда Лики обнаружила практически целый череп *Homo erectus* в Кении и почти полный скелет подростка здесь же, на озере Туркана. Это был скелет мальчика, которому, как изначально считалось, в момент смерти было 12–13 лет (судя по росту в 5 футов 3 дюйма и развитию костей). Позднее его возраст был снижен до 8 лет, когда ученые подсчитали линии роста в его зубах. Этот факт заинтересовал антропологов, так как указывал на то, что детство у *Homo erectus* заканчивалось гораздо раньше, чем у современных детей.

Рост *Homo erectus* был равен росту современного человека, но сложение он имел более плотное. Эректусы умели сохранять огонь в очаге и создавали каменные орудия, принадлежащие к так называемой ашельской культуре. Среди них были прекрасно сделанные ручные топоры и ножи, для создания которых мастера должны были обладать достаточным воображением и навыками планирования. Такие инструменты позволяли *Homo erectus* убивать и разделывать животных. Некоторые свидетельства указывают на то, что *Homo erectus* ухаживали за слабыми и пожилыми сородичами. Череп *Homo erectus* имеет примитивные черты — тяжелые надбровные дуги, низкий и плоский свод, выступающую вперед нижнюю челюсть и плохо развитый подбородок. Объем мозга *Homo erectus* почти в два раза превышал объем мозга шимпанзе и составлял около 850 миллилитров (для сравнения, у современного человека он равен 1300 миллилитрам). *Homo erectus* не только эволюционировали в Африке, но и пытались мигрировать уже на ранних стадиях своей эволюции. Это была самая первая известная попытка гоминин заселить Евразию. Известны находки останков *Homo erectus*, включая черепа и челюсти, обнаруженные в Дманиси в Грузии. Они датируются периодом примерно 1,8 миллиона лет назад. Другие ископаемые свидетельства подтверждают, что *Homo erectus* колонизировали Азию около миллиона лет назад, а на Ближний Восток и в Южную Европу пришли 730 тысяч лет назад. В Африке вид продолжал развиваться и увеличивать объем своего мозга в течение долгого времени после того, как из него произошли четыре вида-потомка, включая наш. Существует две основные версии выхода современных людей на эволюционную сцену.

Мультирегиональная теория, главным сторонником которой является Милфорд Х. Уолпофф, утверждает, что развитие *Homo erectus* в Африке, Европе, Азии, Океании и других регионах привело к возникновению местных вариантов вида, хотя не отрицается и некоторое смешение между региональными группами и, возможно, даже мигрантами из Африки. Теория выхода из Африки предполагает, что все люди, живущие сегодня на Земле, происходят от ранних современных людей, развившихся в Африке примерно 180 тысяч лет назад и мигрировавших (видимо, в несколько этапов) во все остальные регионы мира. До недавнего времени эти эволюционные теории строились только на ископаемой летописи и палеоархеологии. Как мы уже знаем, генетическое отслеживание гаплогрупп подтвердило верность сценария выхода из Африки. Однако это не исключает возможности последующего смешения современного человека с другими региональными видами, развившимися после более ранней миграции из Африки. Вероятно, это добавило эволюции человека некоторые локальные аспекты.

Палеонтологи признавали, что вероятность изучения генома наших древних родственников невысока. Но благодаря потрясающему прорыву Паабо ситуация кардинально изменилась. Появилась новая отрасль генетических исследований, названная палеогенетикой.

В своих интервью Паабо признает, что в работе он вдохновлялся желанием найти ответы на многие вопросы. В первую очередь — возможно ли вообще извлечь ДНК из таких древних окаменелостей? Даже если бы у него получилось выделить полезные для исследования последовательности, например части митохондриальной ДНК, что они могли бы сказать нам об эволюции человека? Что, если бы ему удалось получить достаточно последовательностей ядерной ДНК? Помогло бы это нам узнать, от чего вымерли неандертальцы? Или прояснить другие аспекты эволюции нашего вида, например определить, какая из гипотез нашего происхождения верна?

Множество интересных и неоднозначных вопросов касалось неандертальцев. Что мы на самом деле о них знаем? Были ли это глупые пещерные люди, как считают многие? В каких местах и какой экологической обстановке они жили? Как они выживали, как питались, где укрывались от непогоды? Каким было их общество? Существовали ли в нем понятия любви, семьи или дружбы? В чем они были на нас похожи, а чем отличались? Какая катастрофа привела к вымиранию вида, который прожил в Европе четверть миллиона лет, и почему это произошло всего через 10–15 тысяч лет после появления в Евразии современного человека?

*** * ***

Неандертальцы получили свое имя от речной долины Неандерталь в Германии, где были обнаружены их первые останки. Первые характеристики, типичные для неандертальцев, появились в европейской палеонтологической летописи около 400 тысяч лет назад. Вероятно, этот срок указывает на время их эволюционного происхождения. Считается, что предком неандертальцев был промежуточный вид *Homo heidelbergensis*, который в свою очередь произошел от *Homo erectus*. Окаменелые останки и орудия неандертальцев обнаруживаются по всей Европе и Западной Азии, включая южную часть Сибири и Ближний Восток. Двадцать восемь тысяч лет назад неандертальцы исчезли из палеонтологической летописи. Последние их останки, датированные этим временем, были найдены в пещере в Гибралтаре. Несмотря на то что они классифицируются как отдельный вид, отличный от современных людей, эволюционные биологи называют их ближайшими родственниками человека.

Как же они выглядели и в чем были похожи на нас?

В среднем неандертальцы были ниже и коренастее современных людей из-за более коротких ног и предплечий. Предполагается, что такое телосложение сформировалось под влиянием холодного климата. Черепа их были вытянутыми и приплюснутыми сверху, они имели более ярко выраженные надбровные дуги и более крупные носы, чем у современного человека. Стрингер заявлял, что носы неандертальцев должны были быть «выдающимися» — в некоторых случаях носовая кость имела почти горизонтальное расположение. Их передние зубы были очень крупными и зачастую имели сильный износ, в частности, по сравнению с зубами их предков *Homo heidelbergensis*. Стрингер и Гэмбл задавались вопросом, не могли ли подобные черты лица быть адаптацией, возникшей из-за того, что неандертальцы использовали резцы не только для еды. У многих взрослых неандертальцев резцы стерты почти под корень, что может означать, что зубы применялись для переноски тяжестей во время выполнения работы. Например, Шара Бейли из Университета Нью-Йорка полагает, что это могло быть необходимым при обработке шкур. Центральная часть лица неандертальцев сильно выдавалась вперед, включая нижнюю челюсть, из-за чего, как и у *Homon erectus*, у них отсутствовал выраженный подбородок. Кроме того, неандертальцы имели другую форму груди, костей таза и конечностей, по сравнению с современными людьми. Кости у них были толще, а суставы — шире и сильнее. Все это указывает на то, что

неандертальцы были адаптированы к более серьезным физическим нагрузкам и стрессам.

Вопреки ранним представлениям, неандертальцы не были ни глупыми, ни жестокими. Наоборот, их мозг был чуть больше, чем у современных *Homo sapiens*. Слепки, снятые с ископаемых черепов, показывают, что они, как и мы, чаще были правшами. Интересно, что их глазные впадины и затылочные части мозга были больше, чем у нас. Вероятно, это означает, что неандертальцы лучше видели в темноте, что давало им преимущество на охоте в сумрачном северном климате с его темными и мрачными зимами. Еще одно различие заключалось во времени роста и развития детей. Как и в случае с *Homo erectus*, изучение зубов неандертальцев показывает, что их дети взрослели быстрее, чем современные.

Необходимо избегать уничижительных для неандертальцев выводов из таких наблюдений. Например, развитие детей у неандертальцев следует сравнивать не с детством современных людей, а с детьми ранних *Homo sapiens*, живших примерно в тот же период. Однако если короткое детство у неандертальцев действительно подтвердится, это может быть признаком важных культурных различий, так как во время продолжительного развития ребенка происходит и его обучение.

Еще одна популярная в прошлом теория состоит в том, что у неандертальцев не было языка. Скорее всего, это не так, хотя их язык и должен быть проще нашего сегодняшнего. Неандертальцы жили группами по несколько десятков охотников и собирателей, возможно, большими семьями. Несмотря на то что лишь некоторым из них удавалось дожить до 40 лет, ряд свидетельств указывает, что они были знакомы с лечебными травами, ухаживали за пожилыми и слабыми членами группы.

В настоящее время происходит активная переоценка эволюции и культуры неандертальцев, и некоторые палеоантропологи обращают внимание, что неандертальцы прожили в Европе почти 250 тысяч лет и, несмотря на суровые климатические условия, колонизировали огромную географическую территорию. Теперь, когда мы располагаем и генетическими данными, можно понять, что они не были смуглыми и покрытыми темными волосами, какими они представляются на ранних рисунках и моделях. Их кожа была более светлой, что естественно для вида, адаптированного к жизни в северном европейском климате. Тем не менее некоторые полагают, что неандертальцам не хватало одной ключевой характеристики, лежащей в основании нашей развитой цивилизации, — высшей когнитивной функции, обеспечивающей владение сложным языком и образное мышление, то есть чисто человеческие черты, благодаря

которым стало возможным символическое искусство и рассуждения на более сложные темы.

В 2001 году генетики из Оксфорда Саймон Фишер и Энтони Монако выделили человеческий ген, известный как *FOXP2*, который играет важную роль в нашем умении пользоваться языком. Мутации этого гена приводят к трудностям при контроле мышц голосовых связок, языка и губ, необходимом для артикуляции. Ученые задумались, не был ли этот ген главным приобретением современного человека и не он ли был ответствен за развитие языка.

Однако один ген вряд ли может обеспечивать все способности человека к языку. Развитие речи и языка включало в себя комплексные изменения в строении человеческого голосового аппарата (гортани) и горла, а также в подвижности языка и губ. Кроме того, требовались длительные и сложные изменения в тех участках мозга, которые отвечают за мышление, чувствительность, движения и координацию различных частей тела. Мы знаем, что наличие речи зависит от развития определенных зон мозга, в частности зоны Брока, которые вряд ли могли бы развиться всего за 200 тысяч лет после отделения от неандертальцев. Исследования «диких детей» показывают, что языковой модуль настолько тесно связан с культурой, что если ребенок не будет воспринимать язык от родителей или окружающих его взрослых людей до 7 лет, он никогда как следует не научится говорить. Кстати, нейробиолог и орнитолог Питер Марлер писал, что подобное происходит и с песнями птиц.

Существуют некоторые свидетельства того, что группы неандертальцев были меньше, чем ранних современных людей. Они также были менее мобильны и, вероятно, между ними существовали менее тесные связи. Неандертальцы создавали свои орудия из подручных материалов, в то время как ранние современные люди более активно участвовали в обмене и перемещениях. Поначалу антропологи полагали, что у неандертальцев не было искусства, в частности пещерных рисунков и личных украшений, например бус или скульптур. Однако современные данные показывают, что неандертальцы были более изобретательны, чем нам казалось ранее. Еще 90 тысяч лет назад они научились использовать веревку. Наличие неандертальских инструментов на некоторых островах в Средиземном море подтверждает, что они умели пересекать водные преграды на судах. Считалось, что сложные инструменты, а также раковины или бусины, найденные в неандертальских поселениях, были скопированы у раннего современного человека. Однако на двух стоянках на юго-западе Франции были найдены коллекции сложных костяных

инструментов (гладилок), датированных 45–51 тысячей лет назад. Если эта датировка верна, то они появились за несколько тысяч лет до прихода современных людей. Некоторые палеоантропологи все еще считают, что все свидетельства указывают на отсутствие у неандертальцев высших мыслительных функций, в частности символического мышления, и приводят для сравнения великолепные пещерные росписи из Франции, Испании и Австрии (более ранние). Другие же утверждают, что эти художественные шедевры были созданы не современными людьми во время существования неандертальцев, но кем-то через 20–30 тысяч лет после их исчезновения. Это достаточный срок для культурной революции.

В 2010 году группа ученых из разных университетов мира опубликовала работу о символическом использовании морских раковин и минеральных пигментов иберийскими неандертальцами. В работе, написанной под руководством Жоао Зилхао, рассказывалось об обнаружении двух неандертальских стоянок, относящихся к среднему палеолиту, — в большой пещере на побережье Средиземного моря и в скальном укрытии на берегу реки Мула. Обе стоянки были найдены в Испании и датированы примерно 50 тысячами лет назад. Археологи обнаружили окрашенные пигментами морские раковины, в которых были специально проделаны дырочки, чтобы их можно было носить вместе в виде украшения. Были также найдены куски красного и желтого красителя и остатки краски, разведенной в раковине вида *Spondylus*, а также множество других инструментов и артефактов. Символическое использование окрашенных раковин с дырочками, которые применялись для создания украшений, противоречило более ранним представлениям о культуре неандертальцев и указывало, что те, как и современные люди, обладали способностями к символическому мышлению и даже могли научить новоприбывших родственников отдельным навыкам обработки кости.

В рамках переоценки некоторые палеоантропологи начинают по-другому смотреть на неандертальцев и полагают, что в своем культурном уровне те лишь немногим отличались от раннего современного человека на момент его выхода из Африки. Например, два американских эксперта, П. Вилла и У. Робрекс, заявляют, что многие из наших неверных представлений проистекают из сравнения данных о неандертальцах, полученных на основании раскопок стоянок, относящихся к раннему или среднему каменному веку, и информации о современных людях, принадлежащей к куда более позднему времени. Другие предполагают, что даже если современные люди были более культурно развиты, чем

неандертальцы, это не означает их генетического или интеллектуального превосходства. Подобные культурные различия встречаются и в современное время и объясняются разной степенью развития и распространения идей.

Однако эти споры не приближают нас к ответу на вопрос, почему неандертальцы исчезли с лица земли. Это все еще остается для нас загадкой. Были ли они уничтожены, как некоторые местные племена в разных уголках света европейскими колонистами? Либо они убиты болезнями, которые принесли в Евразию выходцы из Тропической Африки? Или они проиграли в конкурентной борьбе с более культурно развитыми соперниками? Все эти вопросы не дают покоя палеоантропологам уже полтора века. Новая дисциплина — палеогенетика, созданная Сванте Паабо, — была готова предложить новое объяснение исчезновению неандертальцев.

18. Судьба неандертальцев

Ранее в своем анализе человеческих останков из Лагар Велхо мы предположили, что скелет ребенка является доказательством скрещивания местных неандертальцев с новоприбывшей популяцией ранних людей в Иберии. Наше толкование было принято как одновременно разумное и интересное и априорно отвергнуто лишь теми, кто не может принять идею продуктивного скрещивания между этими видами.

Жоао Зилхао и Эрик Тринкаус

Как мы уже знаем, внутри каждой человеческой клетки содержится два достаточно отличных друг от друга генома — митохондриальный и ядерный. Каждая клетка насчитывает сотни митохондрий, имеющих собственный геном, происходящий еще с тех времен, когда она была бактерией, большая часть ДНК в окаменелостях будет митохондриальной. Итак, логично было бы начать изучение генома неандертальцев с извлечения и расшифровки митохондриальной ДНК.

После нескольких предварительных открытий, сделанных за годы работы, Паабо и его команда из Института Макса Планка, работающая совместно с коллегами из Америки, Хорватии и Финляндии, в 2008 году опубликовала результаты первого секвенирования митохондриальной ДНК неандертальца, выделенной из окаменелой кости возрастом 38 тысяч лет. Открытие имело огромную историческую и научную ценность, так как было доказано, что митохондриальная ДНК неандертальца не соответствует вариациям митохондриальных ДНК современного человека.

Это подтвердило теорию о том, что неандертальцы были отдельной эволюционной ветвью. Проведя поиск нуклеотидных полиморфизмов, Грин и его коллеги выявили куда больше различий (снипов) между неандертальцами и современными людьми, чем существует в рамках нынешней человеческой популяции. Учитывая, что мутации возникают через определенные промежутки времени, ученые смогли использовать мутационные часы, чтобы определить, что два вида разошлись примерно 660 тысяч лет назад, плюс-минус 140 тысяч лет. Схожие цифры ранее предлагались палеонтологами на основании окаменелостей и

археологических находок.

Кроме того, в публикации Паабо и его команды содержалась информация, которая могла пролить свет на судьбу неандертальцев после прибытия современного человека в Европу, на Ближний Восток и в Азию: «Существуют свидетельства того, что эффективный размер популяции неандертальцев был небольшим». Под эффективным размером популяции ученые имеют в виду генофонд вида, или, иными словами, генетическое разнообразие неандертальцев. Следует с большой осторожностью подходить к таким выводам, если они делаются на основании относительно небольшого и полностью женского митохондриального генома. Однако если они подтвердятся исследованиями ядерного генома, это будет иметь огромное значение для изучения скрещивания между неандертальцами и современными людьми. Пока что давайте просто запомним эту версию и рассмотрим предполагаемое время расхождения двух ветвей на эволюционном дереве — неандертальцев и современных людей.

И палеонтологические, и генетические свидетельства указывают на то, что расхождение произошло около полумиллиона лет назад. Однако, как показывает изучение других млекопитающих, это достаточно короткий срок для превращения в полностью репродуктивно автономные отдельные виды. Для подобной трансформации требуется около миллиона лет. Возможно, некоторые читатели начинают понимать, в чем здесь странность. Если траектории неандертальцев и современных людей разошлись примерно 500 тысяч лет назад, как объяснить предполагаемое африканское происхождение эволюционной ветви современного человека 180 тысяч, в крайнем случае 200 тысяч лет назад?

На самом деле никакого противоречия нет. Оба вида, каждый своим путем, развились от общего предка *Homo erectus*. В течение первых 300 тысяч лет после разделения обе ветви продолжали эволюционировать, вероятно, не вступая друг с другом в контакт. Современные люди развивались в Африке, а неандертальцы — в Евразии. 180 тысяч лет назад различия между ними стали настолько велики, что их стало можно признать двумя разными видами. В случае с неандертальцами нам известно, что между ними и *Homo erectus* стояло промежуточное звено — *H. heidelbergensis*. Возникает вопрос, существовал ли у сапиенсов свой *H. heidelbergensis* в Африке?

Не найдя ответа, я написал профессору Стрингеру, специалисту по эволюции человека из Музея естественной истории в Лондоне. Он подтвердил, что существуют две альтернативные теории. Согласно одной из них, и неандертальцы и сапиенсы прошли стадию *H. heidelbergensis* в

Европе и Африке соответственно. Вторая утверждает, что стадия *H. heidelbergensis* характерна лишь для европейских неандертальцев, в то время как в Африке *Homo sapiens* развились напрямую от *Homo erectus*. Вот еще один вопрос, который нужно запомнить на будущее и в прояснении которого может помочь генетика.

Паабо дал понять, что ставит перед собой цель полностью реконструировать ядерный геном неандертальца. В 2007 году, за год до публикации работы о митохондриальной ДНК (а также в год включения Паабо в список 100 самых влиятельных людей по версии журнала *Time*), европейские ученые сообщили, что неандертальцы имели генетическую мутацию, которая ассоциируется со светлым цветом кожи, характерным для современных европейцев. Из-за той же мутации некоторые из них имели рыжие волосы. В работе, вышедшей в следующем году, говорилось, что неандертальцы имели такую же группу крови 0 (I), как и современные люди, и тоже являлись носителями языкового гена FOXP2. В 2009 году на ежегодном заседании Американской ассоциации содействия развитию науки было объявлено, что Институт эволюционной антропологии Макса Планка завершил работу над первым проектом ядерного генома неандертальца, содержащим 4 из 6,4 миллиарда нуклеотидных пар ДНК, выделенных из окаменелых останков трех особей. Эти данные были опубликованы в 2010 году.

Первый, достаточно ожидаемый результат состоял в том, что геномы неандертальца и современного человека совпали на 99 %. В этом нет ничего удивительного, учитывая, что еще полмиллиона лет назад у нас был общий предок. Большая часть генома, в частности участки, ответственные за кодирование белка, управляет ежедневными внутренними химическими процессами в нашем организме, структурой и восстановлением клеток, их смертью, удалением и регенерацией, а также иммунологическими реакциями организма в борьбе с микробными заболеваниями. Очевидно, эти части генома и должны совпадать. Удивительно было то, что геном неандертальца демонстрировал большее сходство с геномами современных людей из Европы и Азии, чем из Африки. Наиболее простым объяснением этому факту может служить предположение, что неандертальцы обменивались генами с предками выходцев из Европы и Азии. Получается, что наши предки скрещивались с неандертальцами. Говоря еще проще, кто-то из наших прапрадедов был неандертальцем.

Исследования показали, что люди европейского происхождения унаследовали от 1 до 4 % ядерной ДНК от неандертальских предков. По предварительным данным, для выходцев из Азии эта цифра может быть

даже выше. Как пишет команда Паабо в своей работе, неандертальцы находятся в одном уровне родства с европейцами, китайцами и жителями Папуа — Новой Гвинеи, несмотря на то что их ископаемые останки были обнаружены только в Европе и Западной Азии. Возможно, ранние современные люди скрещивались с неандертальцами в процессе миграции и уносили их наследие с собой на просторы Евразии.

Но насколько распространенным было скрещивание между двумя популяциями?

Прошлые исследования гибридизации в эволюционной биологии показали, что при столкновении новой колонизирующей популяции с популяцией, уже проживающей на этой территории, даже небольшое количество скрещиваний во время взаимодействия приводит к появлению в генофонде колонизирующей популяции значительного количества новых генов. Вопрос состоит в количестве особей в популяции и в ее последующем распространении. Судя по всему, привнесенные гены (в нашем случае — гены неандертальцев) могут приобретать высокую частотность по мере расширения популяции. Но существует и альтернативное, более простое объяснение. Возможно, контакты между современными людьми и неандертальцами просто случались очень часто?

Новость о том, что европейцы и азиаты имеют неандертальских предков, произвела в СМИ эффект разорвавшейся бомбы. Зная человеческую природу, это следовало предвидеть, но на самом деле вызвало огромное удивление.

* * *

С момента открытия первых ископаемых останков мы воспринимали неандертальцев как конкурирующий вид. Однако они стали всего лишь объектом предубеждения, которое, к сожалению, в равной степени проявляла и пресса, и ученые. Марселлен Буль — первый эксперт, проведший анализ останков неандертальцев, представил их публике как брутальных звероподобных существ, которые обладали лишь «остаточными интеллектуальными способностями» и которым невозможно было приписать «ни одной черты, указывающей на наличие эстетики или морали». Эта картина преобладала в умах ученых и широкой публики в течение первой половины XX века. По несчастливой случайности, предметом исследования Буля был неполный скелет взрослого мужчины, который пережил серьезную травму и болел острым вторичным

остеоартритом. Мнение, составленное на основе такой необычной находки, надолго захватило сознание людей, даже не имеющих отношения к миру археологии и палеонтологии.

У Герберта Уэллса есть рассказ об уничтожении «жуткого народа», который сам заслуживал смерти. Более современные писатели, такие как Уильям Голдинг и Джаред Даймонд, представляют неандертальцев в более благоприятном свете, но также предполагают, что те погибли от руки наших более развитых предков, даже несмотря на то что подобное мнение не подтверждается археологическими находками.

Такие взгляды сохранялись до недавних времен. Антропологи полагали, что неандертальцы не умели говорить, а если и могли, то имели специфические голоса. При этом их мозг был несколько больше, чем у нас, а зона Брока, отвечающая за речь, почти не отличалась от нашей. Предполагалось, что крупный мозг неандертальцев был менее эффективным. Их инструменты, относящиеся к мустьерской культуре, считались более простыми, чем у современных людей. В частности, судя по всему, у неандертальцев не было копий, из-за чего им приходилось лицом к лицу сталкиваться с крупными животными вроде мамонтов и шерстистых носорогов на охоте.

Разумеется, между неандертальцами и современными людьми существуют явные различия в морфологии скелета, но исследователи предпочли сфокусироваться именно на них, игнорируя сходные черты. В течение последних 20 лет все больше и больше палеоантропологов заново оценивают свидетельства существования у неандертальцев общества и культуры и заключают, что из-за предвзятого мнения ранние исследователи не обращали внимания на изобретательность и культурные черты наших древних родственников. Их мозг имел крупные лобные доли, а именно этот участок ассоциируется с разумностью и культурой. Ральф Холлоуэй из Колумбийского университета в Нью-Йорке исследовал сотни слепков мозга, созданных на основании черепов неандертальцев, чтобы доказать, что их зона речи была развита так же, как и наша. Находки, сделанные во Франции, подтверждают, что неандертальцы не просто жили в пещерах или расселинах в скалах, но строили укрытия, оставляя следы поддерживающих деревянных столбов. Сделать их инструменты оказалось не так-то легко — для этого требовалось планирование, правильное видение и хорошие навыки. Существует все больше и больше доказательств того, что неандертальцы носили одежду и украшали себя символическими артефактами, включая раскрашенные ракушки с дырочками. Они хоронили мертвых и, возможно, имели для этого

соответствующие церемонии. Вероятно, у них существовала музыка. Несмотря на то что неандертальцы в основном охотились на опасную добычу, такую как носороги, мамонты и зубры, они адаптировали свои стратегии к различным типам среды: умели ловить силками птиц и кроликов и собирали пригодных в пищу моллюсков.

Пенни Спайкинс и ее коллеги из Университета Йорка выделяют три стоянки, на которых были обнаружены миниатюрные ручные топоры, скорее всего, служившие детскими игрушками. Это Уонсант-Роуд в Кенте, Фоксхолл-Роуд в Ипсвиче и Ренен в Нидерландах. В Арси-сюр-Кюр во Франции и на еще одной стоянке в Бельгии другая группа палеоантропологов обнаружила коллекции прекрасно обработанных каменных орудий вперемешку с другими, гораздо более низкого качества. Судя по всему, взрослые неандертальцы обучали детей ремеслу в своего рода школе каменного века. Важную роль в моделях поведения и тесных взаимоотношениях, которые являются основанием для человеческого общества, играют эмоции, например сопереживание, однако палеонтологи стараются не придавать эмоциональную окраску археологическим находкам. Спайкинс и ее коллеги предприняли попытку исследовать научные конструкты, которые могли бы стать основой для подобных исследований. Для этого они начали искать доказательства существования эмпатии и сочувствия в археологических контекстах — от ранних людей до современного общества. Например, свидетельством наличия сопереживания является уход за больными и ранеными. Подтверждения того, что нечто подобное существовало в неандертальском обществе, находятся повсеместно — от «старика из пещеры Шанидар» до Сима-де-лос-Уэсос (дословно «яма с костями»), где среди окаменелых останков множества людей был найден череп ребенка с наследственным заболеванием, влияющим на форму головы. Он умер в возрасте 8 лет, то есть все время до этого о нем заботились.

Учитывая накопившиеся доказательства, Эрик Тринкаус из Университета Вашингтона в Сент-Луисе, Миссури, заключает: «Если взглянуть на археологические находки, связанные с неандертальцами и современными людьми, они окажутся очень похожими друг на друга. Неандертальцы были людьми и, вероятно, имели тот же диапазон умственных способностей, что и мы».

Разумеется, не все с ним согласны. Некоторые выдающиеся ученые, такие как Мелларс, полагают, что хотя неандертальцы и были достаточно умелы, чтобы выживать в Европе в течение более чем 200 тысяч лет, они не обладали теми же когнитивными навыками, что и современные люди.

Мелларс утверждает, что к моменту прихода в Европу современные люди имели лучшие технологии, социальную организацию и, по сути, лучшие мозги. Стивен Митен из Университета Рединга согласен с этим заявлением. Что ж, возможно, они и правы. Однако нам следует различать социальную эволюцию и наследственную способность к интеллектуальной деятельности. Кроме того, необходимо сравнивать то, что подлежит сравнению — неандертальскую культуру с культурой современного человека, относящейся к тому же времени. Следует также помнить и об огромных культурных различиях между человеческими популяциями, существовавших всего век или два назад и объясняющихся разницей в обучении и передаче идей, а не в наследственности или врожденных умственных способностях.

Сегодня во время страстных дебатов на эту тему генетические факты благодаря открытиям Паабо могут использоваться наряду с археологическими методами датировки. Теперь наши научные представления будут строиться на фактической информации, а не на предубеждениях и предположениях.

Существует несколько важных фактов, которые следует принять во внимание в этом быстро развивающемся новом сценарии.

* * *

Гибридизация, или половое скрещивание между разными видами (или подвидами), является одним из четырех механизмов возникновения наследуемых генетических изменений, которые делают возможной эволюцию. При наличии существенных генетических различий между партнерами гибридизация может привести к возникновению существенных дисфункций, включая бесплодие. Ученые, изучающие гибридизацию растений и животных, обнаружили, что чем теснее эволюционные линии связаны друг с другом, чем меньше времени прошло после их появления от общего предка, тем меньше различий будет наблюдаться между двумя геномами и, следовательно, тем более стабильным получится генетический результат. Раз мы являемся гибридизированными потомками современных людей и неандертальцев, очевидно, их союз к бесплодию не привел. А неандертальский компонент в геноме жителей Евразии довольно велик — до 4 %. Примерно такое же генетическое наследие я или вы получили от своего прапрапрапрадеда, жившего всего век назад. На уровне ДНК это огромная цифра. Разделите 6,4 миллиарда на 25 и получите количество

шпал, которые наш поезд должен пересечь, чтобы охватить вклад неандертальцев в ДНК. Это 260 миллионов пар нуклеотидов, формирующих гены, вирусные участки, регуляционные последовательности и некодирующие РНК.

Некоторые авторы, анализирующие такую гибридизацию, упускают из виду важный момент. Слияние двух различных эволюционных линий приводит к стремительному и резкому росту генетического разнообразия у потомков, которое наследуется будущими поколениями.

Давайте рассмотрим, что это значит. Два генома имеют разные генетические истории, включая адаптации, дающие потенциальные преимущества для выживания, полученные в тяжелой борьбе с различными природными условиями. Исследования последствий такой «гибридной креативности» в природе показывают, что гибриды могут лучше сопротивляться суровым условиям окружающей среды, включая климат, чем их родители. Естественный отбор не выберет ни одну из изначальных линий. Поскольку обе они сошлись в одном геноме, он будет работать на уровне гибрида, точно так же, как ранее действовал на уровне голобионтического генома в случаях генетического симбиоза. Отбор будет отбрасывать генетические последовательности, которые препятствуют выживанию, и оказывать предпочтение тем, которые ему способствуют, вне зависимости от происхождения вида. Тот факт, что мы все еще сохраняем значительную часть неандертальского компонента в своем геноме, говорит сам за себя. Он указывает на то, что наши предки действительно получили эволюционное преимущество в результате полового скрещивания с неандертальцами. Несложно понять, почему это произошло.

Предки современного человека развивались в теплых тропических широтах под ярким солнцем Африки. С неандертальцами они столкнулись, мигрировав в более холодную и менее солнечную местность с долгими и мрачными зимами. Одним из последствий этого стало то, что их темная кожа не могла вырабатывать достаточно витамина D, нехватка которого приводит к размягчению костей и ухудшению работы иммунной системы. Скрещивание с неандертальцами давало потомкам больший шанс на выживание.

Однако преимущества от сотрудничества между двумя популяциями могли выходить далеко за рамки генетического разнообразия. Насколько вероятно, что обе популяции получили бы выгоду от социального и культурного обмена? Я не пытаюсь сказать, что одна из сторон привнесла в этот союз достижения эпохи Ренессанса или промышленную революцию. Обе популяции существовали на уровне охоты и собирательства. Обмен

знаниями о местной географии, флоре и фауне, сезонной доступности пищи, местах для укрытия, возможно, технологиями обработки шкур или создания одежды, способами применения лекарственных трав и более символическими аспектами культуры, такими как украшения или музыка, должен был происходить в обоих направлениях.

* * *

Во время поиска ископаемых останков неандертальцев для продолжения генетических исследований Паабо российские археологи вели раскопки в огромной пещере на Алтае, на юге Сибири. Климат на северных склонах Алтая, где находится пещера, крайне суров: средняя годовая температура здесь составляет около нуля градусов. В 2010 году археологи обнаружили кость пальца ноги, принадлежавшего неандертальской женщине. Он был найден в слое, датированном около 50 тысяч лет назад. Эта кость оказалась богата древней ДНК, что дало Паабо и его команде возможность получить лучшую на сегодня ядерную геномную последовательность неандертальца. В январе 2014 года ученые из множества различных центров и лабораторий объединили усилия с группой Паабо для анализа полного ядерного генома неандертальца и составления соответствующей отчетности. Полученные результаты сравнивались с геномом *Homo sapiens* и с данными о геномах неандертальцев, полученными на основании ископаемых останков из других географических регионов, включая троих взрослых из пещеры Виндия в Хорватии и ребенка из пещеры Мезмайская на Кавказе.

Если бы мы вернулись в наш волшебный поезд, сумели ли бы мы распознать участки пути, унаследованные от неандертальских предков?

В марте 2014 года три группы эволюционных генетиков из Гарварда — Дэвид Райх и его коллеги из департамента генетики Гарвардской медицинской школы, а также группы из Института Брода и Медицинского института Говарда Хьюза — совместно с командой Паабо из Института Макса Планка в Германии опубликовали обзор вклада неандертальцев в геном современного человека. Авторы считают, что на мой вопрос твердо можно ответить положительно. Несмотря на то что с момента гибридизации прошло много времени, неандертальские участки пути четко выделяются благодаря своим гаплотипам. В момент гибридизации половина генома первого потомка принадлежала неандертальцам, но время и внутривидовое размножение уменьшили эту долю до ряда

последовательностей длиной менее 100 тысяч пар нуклеотидов. Возможно, это и не слишком много в масштабе всего генома, но достаточно для того, чтобы мы могли предпринять несколько поездок на нашем поезде. Авторы работы пишут: «Неандертальские гаплотипы настолько очевидны, что в ходе некоторых исследований неандертальское наследие было выявлено в конкретных локусах». Но что именно они обнаружили, проанализировав геномы 1040 современных людей и внимательно рассмотрев участки, которые определенно достались нам от наших неандертальских предков?

Группа Райха заключила, что особенно богаты неандертальскими генами те участки нашего генома, которые кодируют белки, формируют кератиновые филаменты. Кератин — это структурный материал, из которого состоит внешний слой кожи, а в модифицированной форме — основной компонент волос и ногтей. Один из конкретных генов, полученных нами от неандертальцев, называется *BNC2* и участвует в пигментации кожи. Исследователи из Аризонского университета также выяснили, что некоторая часть евразийцев, в частности жители Меланезии, унаследовали от неандертальских предков участок генома *STAT2*, который является частью системы распознавания собственных клеток и борьбы с инфекциями.

Этот же генетический анализ подтвердил, что неандертальцы имели светлую кожу, однако ее цвет мог варьироваться, как у современных европейцев. Цвет их глаз мог быть карим, голубым, сине-зеленым или ореховым. Читатели со светлой кожей, характерной для Западной Европы, могли унаследовать часть своего внешнего вида от неандертальских предков. Кроме того, к их наследию относят рыжие волосы, веснушки и тенденцию обгорать на солнце. В отчете, опубликованном в газете *Sunday Times*, говорится, что от неандертальцев некоторым из нас мог достаться определенный вариант комплекса тканевой совместимости (части генома, ответственной за распознавание клеток организма и борьбу с инородными пришельцами), который повышает генетический риск развития определенных заболеваний, таких как диабет 2-го типа, волчанка и болезнь Крона.

Когда профессор Стрингер протестировал британского комика Билли Бейли и научного журналиста BBC Элис Робертс на наличие в их геномах неандертальского наследия, он обнаружил, что Бейли получил от неандертальских предков 1,5 % генома, а Робертс — 2,7. Что касается самого Стрингера, то в его случае неандертальцы оказались ответственными за 1,8 % генома. В своей книге Паабо рассказывает о некоторых комических последствиях распространения информации о

гибридизации. Люди начали интересоваться, не объясняются ли странности в их внешнем виде или поведении либо неприятные черты, которые они замечали в своих супругах, воздействием неандертальских генов.

Более глубокое изучение нашего гибридного происхождения и эволюции человека в целом — это только начало. Ученые делают лишь первые шаги в исследовании потенциального вклада неандертальцев в некоторые аспекты нашей физиологии, иммунологическую идентификацию, способность противостоять болезням, включая инфекции, а также различия (если таковые существуют) между современными людьми и неандертальцами в области развития мозга, в частности функций познания, креативности и многих социальных и культурных аспектов.

*** * ***

Геном женщины, найденной на Алтае, имел удивительную особенность — необычно низкий уровень генетического разнообразия. Судя по всему, она была рождена парой, имевшей одного общего родителя. Подобные близкородственные скрещивания характерны для сообществ охотников и собирателей, включая ранних современных людей. Но обнаружение алтайского генома поставило перед учеными важный вопрос: были ли неандертальцы, которые, судя по археологической летописи, проживали небольшими группами и не обладали такой же мобильностью, как современные люди, более подвержены риску кровосмешения? Для ответа на этот вопрос потребуются дополнительные исследования с высококачественным секвенированием значительного количества неандертальских геномов. Если это действительно так, то мы нашли объяснение отсутствию генетического разнообразия в алтайском образце. В свою очередь, кровосмешение повышает риск врожденных нарушений обмена веществ. Ребенок, наследующий один рецессивный ген от одного из родителей, будет защищен от болезни, если от второго родителя он получит нормальный вариант гена. Однако если оба родителя находятся в близкой родственной связи, как в случае с женщиной с Алтая, вероятность наследования дефективного гена от обоих родителей будет куда выше.

Еще одним важным выводом из исследования генома алтайской находки стала информация о поразительно малой популяции неандертальцев на этом позднем этапе их проживания в Евразии. Возникает вопрос: какими были средние размеры популяций неандертальцев и современных людей в момент встречи этих двух видов в

Евразии?

Для ответа на этот вопрос следует помнить, что примерно 48 тысяч лет назад произошла климатическая катастрофа, известная как последний максимум оледенения. Морозы в то время были такими сильными, что большая часть суши оказалась покрыта ледником толщиной в несколько миль, а значительные участки Атлантического океана полностью замерзли. Существуют свидетельства, что в это время количество людей и животных в Евразии резко сократилось. Может быть, именно это объясняет уменьшение популяции неандертальцев и тенденцию к близкородственному скрещиванию? Может быть, 500 лет спустя, когда в Евразии появились предки современного человека, неандертальцы так и не оправились от катастрофы?

Сегодня мы имеем возможность более точно определить, что произошло с неандертальцами, которые оказались куда ближе к нам, чем мы полагали ранее. К тому моменту, как наши предки встретились с неандертальцами, от них могли остаться лишь разреженные группы охотников и собирателей. Мелларс и Френч выдвигают гипотезу, что в период сосуществования видов в Европе на одного неандертальца приходилось десять современных людей. Мы не можем исключать наличие стычек между группами или даже уничтожение целых популяций, однако следует задаться вопросом, насколько целесообразны были вооруженные столкновения в подобных обстоятельствах. Мы знаем, что популяции скрещивались между собой, и, возможно, это происходило чаще и с меньшим количеством запретов, чем некоторым хотелось бы думать. Скрещивание между большой и малой популяцией, вполне вероятно, приведет к ассимиляции последней.

Возможно ли, что мы нашли объяснение загадочному исчезновению неандертальцев?

Это определенно пролило бы свет на то, почему археологи не обнаруживают патогномоничных черт в евразийской популяции в период 10–15 тысяч лет после прибытия современных людей. Этого времени вполне достаточно, чтобы характерные для неандертальцев признаки черепов и скелетов были поглощены стремительно развивающейся и расширяющейся популяцией *Homo sapiens*. Если это действительно произошло, то неандертальцы не вымерли — или, по крайней мере, это произошло не так, как мы себе представляли. Они исчезли как отдельная независимая популяция, но остались существовать как важная часть нашего наследия.

В апреле 2014 года Паоло Вилла из Университета Колорадо и Уилл

Робрекс из Лейденского университета в Нидерландах написали совместную статью о «комплексе величия современного человека». Под ним они имели в виду распространенное среди ученых и широкой публики мнение о превосходстве современного человека над неандертальцами. В заключении статьи они пишут: «Наш систематический обзор археологической летописи неандертальцев и современных им *Homo sapiens* не показал наличия каких бы то ни было свидетельств в пользу такого толкования, так как неандертальская палеонтологическая летопись недостаточно отличается от нашей, чтобы мы могли объяснить их вымирание неполноценностью с археологической точки зрения». Вместо этого Вилла и Робрекс предложили в качестве наиболее разумного объяснения исчезновения неандертальских черт из палеонтологической летописи сложные процессы скрещивания и ассимиляции.

*** * ***

Итак, перед нами открылась потрясающая история о невероятном прорыве в генетических исследованиях. Однако применение метода Паабо в отношении плохо поддающихся обработке окаменелых останков принесло еще множество сюрпризов.

В июле 2008 года российский археолог Александр Цыбанков проводил раскопки в той самой огромной пещере в Алтайских горах на юге Сибири. Исследуя отложения, датированные 30–50 тысячами лет назад, Цыбанков обнаружил совершенно невзрачный на первый взгляд фрагмент мизинца. Когда он показал находку своему руководителю Анатолию Деревянко, тот предположил, что это кость современного человека. Такое заключение объяснило бы, почему кость находилась в том же слое отложений, что и некоторые довольно сложные артефакты, включая браслет из отполированного зеленого камня. Однако в той же пещере ранее находили останки неандертальцев, поэтому Деревянко разделил фрагмент кости на две части, положил меньшую из них в конверт и отправил ее в Германию в лабораторию Паабо для анализа. Крошечный обломок кости был доставлен как раз в тот момент, когда команда Паабо была готова завершить первый проект полного ядерного генома неандертальца. Все сотрудники были очень заняты, их ожидало еще множество окаменелостей, которые нужно было исследовать. Кости из России нужно было подождать.

Только в конце 2009 года коллега Паабо Йоханнес Краузе и его помощник, аспирант из Китая Цяомэй Фу нашли время на

предварительный скрининг митохондриальной ДНК из алтайской кости. Несмотря на крошечные размеры, кость была богата ДНК, при этом достаточно чистой. Результаты анализа настолько поразили ученых, что те решили повторить его еще раз. Ничего не изменилось. Возбужденный Краузе схватил телефон и набрал номер Паабо, который в это время находился на конференции в лаборатории Колд-Спринг-Харбор в Нью-Йорке. Краузе начал разговор с вопроса:

— Вы сидите?

Паабо ответил, что нет.

— Пожалуй, вам лучше присесть.

Позже Паабо признался, что действительно нашел стул, потому что испугался, что произошло что-то ужасное. Митохондриальный геном, извлеченный Фу, не принадлежал неандертальцу. Это было настолько удивительно, что Краузе перепроверил это еще раз, не доверяя своему студенту. Затем он настоял на сравнении полученного результата со всеми шестью версиями неандертальского митохондриального генома, находящимися в их распоряжении. Без сомнений, это не был неандерталец. Не был это и геном современного человека из любой известной части мира. Митохондриальный геном неандертальца отличался от генома современного человека на 202 нуклеотида (снипа). В данном случае отличий насчитывалось 385. Итак, подобный митохондриальный геном еще ни разу никем не секвенировался.

Паабо тут же осознал последствия произошедшего. Возможно ли, что перед ними неизвестный доселе вид человека? На основании снипов можно было сделать вывод, что если неандертальцы и современные люди отделились друг от друга около 500 тысяч лет назад, этот вид должен был быть порожден их общим предком примерно 800 тысяч лет назад. При этом представитель вида проживал в Сибири всего 30–50 тысяч лет назад. Паабо вспоминает: «У меня просто голова шла кругом».

Вернувшись в Институт Макса Планка через три дня, он обсудил находку с Краузе. Осколок кости был буквально полон ДНК. Например, наилучший образец окаменелости с неандертальской ДНК содержал всего 4 %, содержание же ДНК в этом образце составляло 70 %. Кость не только была уникальна сама по себе, но и являлась потрясающим источником материала. Паабо настоял, чтобы Краузе и Фу повторили анализ на остатках крошечной кости. Результаты остались неизменными. Тогда Паабо написал письмо Анатолию Деревянко, и они договорились встретиться в Институте археологии и этнографии в Новосибирском академгородке, специально построенном для научных целей еще в 1950-е годы. Когда

Паабо прибыл в Россию, стояла зима, а температура воздуха упала до –35 градусов. Он знал, что кусочек кости, который прислали в его лабораторию, был частью более крупного образца, и попросил его для работы с ядерным геномом. Однако Паабо ответили, что оставшаяся часть пальца была отправлена в Америку и местные исследователи ее потеряли.

Опечаленная немецкая команда вернулась в Лейпциг. Ей удалось получить лишь необычный зуб, который российские археологи обнаружили все в той же алтайской пещере. По сравнению с зубами неандертальцев и современных людей он был слишком большим и примитивным по форме.

10 апреля 2010 года команда Паабо вместе со своими российскими коллегами опубликовала информацию о необычном митохондриальном геноме в журнале *Nature*. Это была уникальная работа. Впервые в истории новый вымерший вид человека был обнаружен благодаря геномному анализу ископаемой кости. По мнению ученых, самым вероятным объяснением алтайской находки была ее принадлежность к «доселе неизвестному типу гоминин», который много столетий назад имел общего предка с современными людьми и неандертальцами. Митохондриальная ДНК имела некоторые «крайне архаичные черты», совпадавшие с древним характером двух зубов. Различия между этим новым типом гоминин и двумя уже известными были так велики, что поначалу авторы работы хотели формально объявить об открытии нового вида, но затем (как впоследствии оказалось, вполне разумно) отказались от этой идеи.

В XVIII веке в пещере, где нашли кость, жил отшельник по имени Денис, поэтому нового человека авторы работы назвали «денисовским».

Но сюрпризы не прекращались…

Крошечный осколок кости оказался так богат ДНК, что ученым удалось выделить из него качественный ядерный геном. В декабре того же года команда Паабо, объединив усилия с Дэвидом Райхом из Гарвардской медицинской школы и коллегами из разных научных институтов Америки, Германии, Испании, Китая, Канады и России, опубликовала расшифровку ядерного генома денисовского человека. Теперь они могли точно утверждать, что в момент появления современного человека в Африке примерно 180 тысяч лет назад на Земле проживало несколько родственных ему видов. Для начала они занялись расхождением современных людей и неандертальцев. На основании двух различных геномов ученые сделали вывод, что эти две ветви генеалогического древа появились чуть позже, чем предполагалось ранее, — между 270 и 440 тысячами лет назад. Благодаря этому не произошло полного обособления видов и они могли скрещиваться и давать плодовитое потомство. Исследование генома денисовцев и

сравнение его с неандертальским геномом показало, что оба вида имели общего предка, однако их линии разошлись куда раньше, чем линии неандертальцев и современных людей, — примерно 640 тысяч лет назад. Последний общий предок денисовцев и современных людей жил около 800 тысяч лет назад.

Генетическое сравнение показывает, что денисовцы были куда ближе к неандертальцам, чем к нам, однако степень близости не позволяла им активно скрещиваться. Подтверждается также, что денисовцы были не подгруппой неандертальцев, а независимым видом, населявшим большую географическую территорию в Азии и имевшим иную эволюционную историю, чем современные люди и неандертальцы. Некоторые генетические последовательности в геноме денисовцев выглядят настолько примитивными, что ученые предположили, будто они могли быть получены путем гибридизации с еще более архаичным видом. Что это был за вид, еще неизвестно, но самым подходящим кандидатом является общий предок денисовцев, неандертальцев и современных людей — путешественник и первопроходец раннего человечества *Homo erectus*.

Как и неандертальцы, денисовцы скрещивались с ранними современными людьми, но в то время как первые внесли свой вклад в генетическое наследие большинства современных европейцев, денисовцы оставили след лишь в геномах жителей Азии, в частности Полинезии, Меланезии и Австралии. Генетики обнаружили, что вклад денисовцев в геном меланезийцев, которые в настоящее время населяют Юго-Восточную Азию, составляет 4–6 %. Это означает, что много лет назад денисовцы проживали на более обширных азиатских территориях. В конце работы ее авторы описывают далекий период человеческой эволюции, известный как верхний плейстоцен, в котором «обмен генами среди различных групп гоминин был широко распространен». Итак, вместо геноцида видов мы получаем обмен культурным и генетическим наследием.

Через несколько лет после выделения генома денисовского человека международная группа генетиков подтвердила преимущества гибридных геномов для выживания в суровых природных условиях. Одним из самых известных примеров таких адаптаций у человека является способность жителей Тибета жить на большой высоте в горах. Генетики выяснили, что у тибетцев имеется уникальный «ген проводящих путей при гипоксии» EPAS1, который снижает уровень гемоглобина в крови при низкой оксигенации. С людьми, у которых такой ген отсутствует, на большой высоте происходит совершенно противоположное — кровь загустевает и возникает риск образования тромбов. Единственная группа людей, помимо

тибетцев, имеющая ген EPAS1, — денисовцы. Исследователи пишут: «Наши находки указывают на то, что скрещивание с другими видами гоминин обеспечило людей генетической информацией, способствовавшей их адаптации к новой среде».

Но сюрпризы на этом не закончились.

***

В горах Атапуэрка на северо-востоке испанской провинции Бургос имеется множество пещер, содержащих ископаемые останки и артефакты гоминин. Одна из этих пещер, названная Сима-де-лос-Уэсос («Яма с костями») представляет собой самое крупное в мире захоронение костей гоминин. Здесь обнаружены останки как минимум 28 людей, датированные более чем 300 тысячами лет назад. Скелеты имеют некоторые характеристики, типичные для неандертальцев, но большая часть их черт характерна для более архаичных *Homo heidelbergensis*, которых отдельные ученые считают предками неандертальцев (а кое-кто — и современных людей). Эта находка важна еще и потому, что кости очень хорошо сохранились, а значит, могут стать источниками архаичной ДНК. Испанские палеонтологи передали в лабораторию Паабо бедренную кость в очень хорошем состоянии, и путем сверления из нее были получены 1,95 грамма костного порошка. Как и ранее, генетики начали с секвенирования митохондриальной ДНК. Когда результаты работы были опубликованы онлайн в декабре 2013 года, а в январе следующего года напечатаны в журнале *Nature*, это вызвало очередную волну восторга.

Эксперты ожидали увидеть митохондриальный геном, похожий на неандертальский или, скорее всего, являющийся его предшественником. Однако обнаруженный геном был ближе к денисовскому человеку, чем к неандертальцам или современным людям. Перед учеными была еще одна загадка, перевернувшая с ног на голову существовавшие до этого идеи о происхождении человека.

В статье в *Nature* авторы признаются, что не знают, как объяснить это удивительное открытие. У каждого из них рождались собственные идеи. Клайв Финлейсон, археолог из Музея Гибралтара, назвал находку «отрезвляющей и освежающей». Слишком много научных представлений о человеческой эволюции возникло на основании ограниченного материала и предубеждений. С этого момента в дело вступает генетика, которая, по словам Финлейсона, никогда не лжет. Паабо говорит, что был так же

удивлен открытию, как и все остальные: «Я лишь надеюсь, что в конечном итоге оно не запутает ситуацию еще больше, а прояснит ее».

Как прекрасно, что палеогенетика может пролить так много света на историю наших далеких предков!

Мы не можем исключать, что между различными группами и популяциями людей не было стычек или даже жестоких сражений, но очевидно, что разные виды не ставили перед собой задачи уничтожить своих эволюционных конкурентов. Периодически им приходилось сталкиваться, а то и жить по соседству в различных географических областях. Если судить по знакомому нам человеческому поведению, скорее всего, они испытывали любопытство по отношению к себе подобным. Вероятно, они признавали представителей других видов людьми, вели переговоры и узнавали традиции соседей. Возможно, они даже учились друг у друга, перенимали способы охоты и собирательства, обменивались информацией о производстве инструментов, работе в группах, правилах семейной жизни и сексуального партнерства, об уходе и обучении детей, украшении своих тел, о производстве одежды и строительстве жилищ, поклонении богам и оплакивании мертвых.

Паабо и его группа хотят выяснить об этом как можно больше. Это же желание есть и у меня, и у вас. Мы хотим знать настоящую историю человечества, историю, которая навеки заключена в загадочном мире человеческого генома.

19. То, что делает нас уникальными

Сохранение предпочтительных вариантов и отклонение тех, которые приносят вред, я называю естественным отбором. Вариации, которые не являются ни полезными, ни вредоносными, не подвержены влиянию естественного отбора и остаются неопределенным элементом…

Чарльз Дарвин

В праздничном издании *The Daily Telegraph* от 12 февраля 2001 года Роджер Хайфилд, научный редактор газеты, написал, что расшифровка загадочного кода человеческого генома позволит каждому человеку почувствовать себя особенным. Он был абсолютно прав. Правда, насколько мы особенные, предстоит выяснить.

Наше путешествие показало, что геномное наследие человечества сформировалось в течение необычной и удивительной эволюционной истории. Эта история началась с самого зарождения жизни на Земле и продолжается до нашего времени — эпохи, в которую мы предпринимаем первые попытки изучения Вселенной за пределами собственной планеты. Первое представление об этой истории мы получили в 2001 году, когда расшифровка человеческого генома показала, что мы имеем тысячи общих генов со многими другими живыми существами помимо приматов и млекопитающих в целом. Это и рептилии, и рыбы, и плодовые мушки, и нематоды. На самом деле наша история заходит даже глубже. Мой ушедший друг и блестящий ученый Линн Маргулис доказала, что значительная часть этой истории и большая доля наших внутренних химических процессов происходят еще из бактериального этапа существования жизни (говоря научным языком, протерозоя). Именно тогда зародились многие гены и метаболические пути, на которых строится жизнь сегодня. В главах этой книги мы один за другим разобрали все четыре механизма наследственной изменчивости, которые я объединил в понятие «геномная креативность». Именно она позволяет создавать вариации, необходимые для подтверждения дарвиновской теории о естественном отборе как о силе, сформировавшей наш уникальный человеческий геном.

Мы видели, как симбиотический союз геномов бывших паразитических микробов и геномов наших предков внес вклад в эту эволюцию: от поглощения цианобактериями энергии солнечного света и производства кислорода в качестве побочного продукта до вдыхания кислорода бактериальными предками митохондрий, которые добавили в каждую клетку нашего организма второй геном, а также до внедрения эндогенных ретровирусов, до сих пор изменяющих способы работы нашего генома. Мы знаем, что по мере усложнения генома в системы управления генами и другие его аспекты становились все более и более вовлечены средства эпигенетической регуляции. Некоторые ученые называют гены аппаратной частью, а регуляторные системы — программами, подразумевая, что там, где машинам требуется ремонт, программа может индивидуально подстраиваться под сигналы окружающей среды. Мы также видели, как скрещивание между родственными видами стало источником значительного генетического разнообразия генома наших предков.

Все это кажется мешаниной конкурирующих процессов, и действительно было бы так, если бы эволюция происходила случайным способом. Но благодаря Дарвину мы понимаем, что все происходит иначе. Мощная сила, которую Дарвин назвал естественным отбором, выбирает изменения наследственности, повышающие шансы на выживание, и отбрасывает те, которые их уменьшают. Выживание (а значит, и воспроизведение себе подобных) регулирует все механизмы, которые участвуют в этих конкурирующих процессах. История нашего постоянно развивающегося генома предполагает, что каждый из нас с геномной точки зрения уникален.

В первую очередь, мы уникальны потому, что все люди, кроме генетических близнецов, наследуют случайное сочетание генов двух разных людей — своих родителей. Смешение родительских геномов заложено уже в самом способе формирования зародышевых клеток из яйцеклеток и сперматозоидов наших отца и матери. Оно происходит в процессе, называемом мейозом, когда хромосомы вытягиваются параллельно друг другу, делятся на фрагменты и обмениваются ими. Этот процесс половой гомологической рекомбинации объясняет, почему братья или сестры, родившиеся у одной пары, не идентичны друг другу. Одинаковыми генами обладают только монозиготные близнецы, потому что они развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки. Но сейчас, после всего, что мы узнали об эпигенетике, мы понимаем, что ко времени рождения даже у них имеются различия в эпигенетических системах регуляторного контроля. Если бы мы решили изучить их геномы в течение

жизни, мы заметили бы, что они сильно различаются, так как их эпигенетические системы реагируют на различные внешние стимулы.

Главной областью генома, отвечающей за нашу уникальность, является участок, который мы регулярно посещали во время нашего путешествия, — комплекс тканевой совместимости. Расположенный в хромосоме 6, он содержит более сотни генов, кодирующих белки, и обеспечивает нашему организму иммунную защиту, а также антигенную идентичность, в частности, в процессе переливания крови или пересадки органов. Ни один другой участок генома не определяет нас более точно, чем этот. Наша генетическая идентичность начинается с развития эмбриона в материнской утробе и постоянно изменяется под воздействием микробов в течение всей жизни. Из-за повреждений или отклонений в этом участке возникают аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, волчанка и диабет в раннем возрасте.

Мы знаем, что каждый раз при копировании генома для формирования половых клеток возникают небольшие ошибки. Эти мутации не являются результатом естественного отбора, и благодаря им появляются снипы, гаплотипы и гаплогруппы, позволяющие историкам отслеживать происхождение и мутации популяций.

При зачатии от каждого родителя нам достается половина генома, включая значительное количество однонуклеотидных полиморфизмов, или снипов. Примерно половина нашего генома вместе со снипами совпадает с геномами наших братьев и сестер. Если у вас есть идентичный близнец, то ваше эмбриологическое развитие началось с одинакового набора генов и снипов. Точно так же четверть вашего генома совпадает с геномом ваших бабушки или дедушки, одна восьмая — с геномом прадеда или прабабки и т. д. Но в этой упорядоченной системе есть потенциал для изменений. Геном настолько велик, что при его копировании неизбежно будут возникать мелкие ошибки. Эти ошибки обеспечивают отличие наших генетических последовательностей от тех, которые мы унаследуем от родителей.

Полное секвенирование генома позволило выявить частоту мутаций генома в целом. Два поколения (родителей и детей) разделяют около 70 новых мутаций. Большая их часть располагается вне 1,5 % участка генома, отвечающего за кодирование белков. В этой области одна мутация возникает в среднем каждые шесть поколений. Большая часть мутаций наблюдается в вирусных и эпигенетических регуляторных участках. Мы скоро вернемся к этому вопросу, но пока что я хочу продолжить разговор о мутационных изменениях. В рамках таких изменений у меня и у вас

появляются снипы, уникальные для нашего генома. Именно наличие у генома подобных свойств сделало возможным существование метода так называемой ДНК-дактилоскопии.

* * *

Метод генетической дактилоскопии известен как способ установления родственных связей, например в тестах на отцовство, а также определения личности преступников. До 1980-х годов работа криминалистов в основном строилась на отпечатках пальцев, но часто преступники их не оставляли. Генетическое профилирование дает такую же точность идентификации, но для этого достаточно капли слюны, крови или спермы либо кусочка ткани организма, включая кости. Но чтобы этот метод мог работать, следовало решить проблему технологического характера. Ни у одного криминалиста нет времени на скрининг всего 6,4 миллиарда нуклеотидов в поисках индивидуальных отличий того или иного генома. Необходимо было создать простую и надежную систему автоматического скрининга, способную находить различия между людьми с такой же точностью, как дактилоскопия. В 1985 году такую систему разработал британский генетик из Лестера Алек Джеффрис.

Джеффрис сделал открытие случайно, изучая различия в последовательностях ДНК между членами семьи одного из сотрудников его лаборатории. Он обратил внимание на странно выглядящие последовательности ДНК из повторяющихся участков генома — длинные вирусные последовательности, разбросанные по хромосомам. То тут, то там ему встречались области ДНК, содержащие повторы одной и той же группы нуклеотидов. Такие повторы были нередки в геноме в целом, но их расположение в хромосомах и фактическое количество варьировались в зависимости от человека.

Если бы мы решили посетить такую последовательность на нашем волшебном поезде, то сделали бы остановку около освещенного участка пути и обратили внимание на четыре шпалы, с которых он начинается. Например, это могут быть Т, Ц, А и Г. Двигаясь вдоль полотна, мы увидим, что последовательность ТЦАГ повторяется, например, еще три раза. Поскольку эти повторы возникают парами, они называются тандемными. Джеффрис отметил, что они не играют роли в трансляции ДНК в белок, или, если говорить более современным языком, в геномной (генетической или эпигенетической) регуляции. Такие последовательности должны были

игнорироваться естественным отбором, так как они не играют роли в выживании особи или ее способности к воспроизводству. Если исследовать геномы множества людей в одной популяции на предмет тандемных повторов, можно заметить, что они будут существенно различаться. Среди братьев и сестер (кроме однояйцовых близнецов) сходство больше, но даже у них будут присутствовать различия, вызванные половой гомологической рекомбинацией. Говоря об этой ситуации, ученые используют понятие «переменное количество тандемных повторов», или VNTR.

Затем Джеффрис разработал простую методику, основанную на количестве повторов в десяти различных локациях VNTR, разбросанных по хромосомам. Почему именно в десяти? В данном случае мы можем использовать тот же простой математический принцип, что и ранее при определении количества нуклеотидов, которые должны присутствовать в пересекающихся областях фрагментов хромосом для их точного соединения. Десяти локусов, в которых может встречаться от 1 до 4 повторов, более чем достаточно для точного установления личности. Затем Джеффрис добавил простой генетический тест, чтобы определить, являлся ли носитель генетической информации мужчиной или женщиной. Как и следовало ожидать, эффективность генетического скрининга существенно повысилась за счет ПЦР, ведь теперь для выявления совпадения требовалось лишь небольшое количество материала, содержащего ДНК. Так криминалисты получили поразительно точный инструмент для установления личности, основанный на геномной уникальности каждого человека. Теперь необходимые доказательства можно получить из мазка крови, капли другой органической жидкости, одного волоса или клеток кожи, то есть из различных материалов, которые часто находятся на месте преступления. Оставалось лишь доказать на практике, что новая генетическая методика может быть такой же эффективной, как и традиционная дактилоскопия.

Одним из первых дел, в которых применялась генетическая дактилоскопия, был поиск человека, изнасиловавшего и убившего двух девочек-подростков в графстве Лестершир. Методика Джеффриса помогла не только найти настоящего убийцу, но и оправдать мужчину, которого считали главным подозреваемым. С тех пор ее взяли на вооружение все криминологические лаборатории мира, и сегодня она используется как для раскрытия преступлений, так и для ответа на множество запросов об установлении родства. Не следует путать генетическую дактилоскопию и полное секвенирование генома человека. Секвенирование все еще остается сложной задачей, пускай сегодня ее и облегчают высокопроизводительные

компьютерные технологии. Полное секвенирование генома проводится все чаще и чаще для различных целей, и это лишь подчеркивает, насколько уникален каждый человек и как его индивидуальность выходит за рамки тандемных повторов.

Одна вставка эндогенного ретровируса (локус) имеет длину примерно 10 тысяч нуклеотидов. Люди, происходящие из Африки или с Ближнего Востока, с большей вероятностью будут иметь в своих геномах локусы HERV-113 и HERV-115, чем выходцы из Западной Европы или Азии. В то же время в геномах западных европейцев будут присутствовать следы неандертальской ДНК, которая будет реже встречаться у выходцев из Африки южнее Сахары. Сколько информации о происхождении и миграциях человека, которую мы ранее считали утраченной или скрытой в окаменелостях, может дать изучение этих различий? Мы лишь начинаем исследовать последствия двух крупных волн гибридизации. При этом подобные различия не подтверждают точку зрения расистов, но указывают на то, о чем говорили еще ранние генетики, в частности Луиджи Лука Кавалли-Сфорца, — на наше единство не как вида, но как человеческой семьи.

Полное секвенирование генома по определению включает в себя изучение митохондриального и ядерного геномов. Скрининг популяций, таким образом, открывает поразительные отличия. Мы уже знаем о существенных различиях между мужчинами и женщинами, которые были выявлены в ходе секвенирования гаплогрупп европейской популяции. Женщины демонстрируют куда большую гомогенность, чем мужчины. Различия между полами в движениях гаплогрупп также проявляются и в недавних популяционных скринингах, например в изучении народностей, населяющих Британские острова. Полное секвенирование генома может объяснить, что они означают. Как и в случает с неандертальцами, скрининг митохондриального генома или, возможно, ограниченный скрининг последовательностей в Y-хромосомах может давать нам информацию, несколько отличную от той, которую мы могли бы получить при секвенировании всего генома. Было бы здорово, если бы это указывало на реальные различия в доисторических передвижениях обоих полов в рамках древних сообществ!

Одним из первых полностью расшифрованных человеческих геномов были геномы Джона Крейга Вентера, предпринимателя и ученого, руководившего коммерческой группой по составлению проекта генома еще в 2001 году, и первооткрывателя ДНК Джеймса Уотсона. Когда корейские исследователи сравнили эти геномы с геномами китайца народности хань,

представителя народа йоруба из Нигерии, женщины, больной лейкемией, и корейского ученого, они с удивлением обнаружили, что у двоих американцев было больше общего с их корейским коллегой, чем друг с другом. Стоит добавить, что корейские исследователи сравнивали не все геномные последовательности ДНК, а лишь паттерны снипов, что привело к открытию 420 083 новых полиморфизмов, ранее не включенных в базу данных снипов, а также к обнаружению поразительных сходств и различий, указанных выше.

Еще одним интересным примером может служить проведенная в 2008 году расшифровка генома Эци, ледяной мумии из Тироля возрастом 5300 лет, обнаруженной при таянии альпийского ледника. Секвенирование показало, что Эци принадлежал к митохондриальной гаплогруппе K1, которая до этого момента не соотносилась с европейской популяцией. Проведенный в 2011 году снип-анализ ядерного генома выявил у мумии недавнего общего предка с жителями побережья Тирренского моря — части Средиземноморья, находящейся к западу от Италии и включающей прибрежную часть Тосканы, Корсику и Сардинию. В отчете, составленном группой Келлера, говорится, что Эци имел карие глаза и группу крови 0 (I), непереносимость лактозы и генетическую предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

В ходе скрининга древних геномов Паабо и его коллеги сделали еще несколько поразительных открытий. Различные участки наших хромосом имели разное палеонтологическое происхождение и по времени, и по принадлежности к народностям. Судя по всему, посещая разные области геномного ландшафта на нашем волшебном поезде, мы имеем возможность взглянуть на различные народы, жившие в античные времена. Некоторые части нашего генома представляют собой недавнее эволюционное приобретение, а другие остаются неизменными на протяжении миллионов лет. Когда Паабо и его коллеги попытались рассчитать время существования общего носителя «справочного современного генома» и генома неандертальцев, они пришли к цифре 830 тысяч лет назад. При таком же расчете для народности сан в Африке было получено значение 700 тысяч лет назад. Еще более странно, что когда они попытались выявить последнего общего предка для определенных участков хромосом у людей, происходящих из различных регионов планеты, оказалось, что для некоторых участков он существовал всего каких-то 30 тысяч лет назад, а для некоторых — 1,5 миллиона лет назад, еще во времена *Homo erectus*. Паабо пишет об этом так: «Если бы кто-то мог совершить прогулку вдоль моих хромосом и сравнить их с хромосомами неандертальца и читателя

этой книги, он обнаружил бы, что в одних случаях я больше похож на неандертальца, в других — на читателя, а в некоторых неандерталец и читатель похожи друг на друга».

Что ж, мы использовали этот метод, только вместо того, чтобы идти пешком, проехались на поезде.

Поразительно, что разные участки нашего генома могут иметь различное эволюционное происхождение. Но, возможно, не стоит так удивляться. Подумайте, что около тысячи наших генов совпадает с генами червей и плодовых мушек. По мнению моего друга и коллеги, блестящего эволюционного вирусолога Луиса Вильярреала, мы унаследовали ключевые гены для управления ДНК и РНК от вирусов, существовавших миллиарды лет назад. Иногда развитая генетическая или геномная система работает настолько хорошо, что в течение миллионов или даже миллиардов лет не требует изменений. Именно об этом и рассуждал Дарвин еще до публикации своей книги. Наши общие предки, поколение за поколением, от видов до семей, от типов до царств, восходят к самому моменту происхождения жизни на Земле.

20. Пятый элемент

Я хотел, чтобы мы вступили в новую эру биологии, создав новую форму жизни только из информации ДНК, полученной в лаборатории.

Джон Крейг Вентер. Жизнь на скорости света

Философы древности верили, что материя, а значит, и Земля, состоит из четырех элементов: земли, воздуха, огня и воды. Кроме того, они считали, что звезды в небе сделаны из удивительного и загадочного пятого элемента, который определял власть небес над жизнью. Эти метафизические элементы имеют мало общего с современной концепцией химических элементов, в которой строительными блоками материи считаются молекулы, но в целом их можно сравнивать, так как в восприятии древних людей четыре элемента были «кирпичиками» при создании Вселенной. Мы можем продолжить сравнение, соотнеся понятие пятого, метафизического элемента, с молекулами ДНК и РНК, которые сделали возможными эволюцию, наследование и развитие жизни. Мысль о том, что квазичудесный пятый элемент теперь попал в тесные объятия амбициозного человечества, пугает. К добру ли?

Люди с давних времен пытались управлять жизненными процессами. Еще в каменном веке земледельцы научились выбирать семена пшеницы и других злаков таким образом, чтобы в следующем поколении зерна становились более крупными и питательными. Сейчас почти все семена, которыми пользуются фермеры, являются результатом гибридизации — того самого эволюционного механизма полового скрещивания между разными видами. Человечество много тысячелетий постигает секреты природы и даже вмешивается в них, но лишь совсем недавно мы смогли сказать, что добавили еще один элемент к существующим четырем природным механизмам геномного творчества — к механизмам, на которые опирается естественный отбор, лежащий в основе эволюции. Этот пятый механизм — заранее рассчитанная генная инженерия живых геномов.

Если раньше все генные модификации, созданные руками человека, были следствием случайного совпадения свойств подвергаемых скрещиванию животных или растений, то сейчас — спасибо золотому веку

генетики — мы взяли в свои руки преднамеренный генетический и эпигенетический контроль. Это не что-то пугающее или чудесное, что ждет нас в будущем. Уже в течение целого поколения мы живем в мире генной инженерии, во всяком случае если говорить о животных и растениях. Пока вмешательства в человеческий геном не происходило, однако, боюсь, это всего лишь вопрос времени.

Первоначальная реакция СМИ на публикации о черновой расшифровке человеческого генома показала, что мы нашли новый взгляд на самих себя. На протяжении повествования мы учились смотреть на себя с разных сторон, порой совершенно новых. Сложно рассматривать такие возможности беспристрастно. Хотя, возможно, сейчас самое время реагировать именно так. Ученые, в том числе занимающиеся молекулярной генетикой, соблюдают моральные и этические принципы. Применение инструментов наступающего золотого века «креативной генетики» (или, учитывая возрастающую важность эпигенетической регуляции, стоит использовать термин «креативная геномика»?) потенциально несет человечеству благо, в частности, в сфере медицины, а также за счет улучшения качества и количества пищи и, что менее очевидно, за счет дальнейшего изучения чудес природы.

Что может быть более важным, чем понимание генетической основы болезни, которое может быть использовано для лечения больных и предотвращения появления заболевания в будущем? Развитие в этой сфере уже началось и стремительно ускоряется, например, в виде предымплантационной генетической диагностики и отбора здоровых эмбрионов. У некоторых людей могут появиться этические или религиозные препятствия к такого рода вмешательствам. Пионеры молекулярной генетики и рекомбинантной ДНК, такие как Джеймс Котсон, Сидни Бреннер и Пол Берг, указывают, что здравый способ успокоить опасающихся — донести до неспециалистов суть научных исследований и то, что безопасность, а также моральная и этическая составляющие являются обязательной и привычной частью таких исследований и всегда принимаются во внимание.

Развитие современной генетики и геномики практически не касается генной инженерии, которая многих волнует. Большая часть фармацевтических исследований эпигенетики, включая изучение некодирующей РНК, направлена на улучшение медицинской терапии. Такой подход уже стал доминирующим при лечении рака. Я уверен, что он станет и основой для исследования различных аутоимунных заболеваний.

Как вы увидели, наше физическое и ментальное здоровье тесно

связано с генетикой и влиянием окружающей среды. Генетические и эпигенетические различия между индивидуумами могут определять предрасположенность к развитию наркотической и алкогольной зависимости. Схожие индивидуальные вариации могут быть важны для определения предрасположенности ко многим болезням. Это открывает новые возможности и новые сферы исследования заболеваний, такие как персональная геномика и предсказательная медицина. Персональная геномика (которую часто называют интегрированным персональным профилированием омик) — это амбициозная программа исследований, направленная на динамическую оценку психологического состояния и здоровья человека на протяжении определенного времени. Одно из подобных исследований проводит профессор генетики Стэнфордского университета Майкл Снайдер. В ходе этого исследования используются генетические, транскриптомные и протеомические данные волонтеров, которые также проходят регулярные обследования метаболического состояния и изменений профилей аутоантител. Идея заключается в том, чтобы определить ключевые изменения в геноме, эпигеноме и внутренней психологии, а также во взаимодействии между ними при нормальном состоянии здоровья и во время подготовки к началу болезни.

Аналогичные проекты есть и в других странах. В Великобритании с 2006 по 2010 год при содействии благотворительной организации *UK Biobank* 500 тысяч человек в возрасте от 40 до 69 лет прошли медицинское обследование и сдали кровь для анализа ДНК, а также образцы слюны и мочи для проведения дальнейшего анализа. Цель этого проекта — создать банк данных, который улучшит наше умение предотвращать, диагностировать и лечить множество болезней, в том числе серьезных и смертельных, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, диабет, артрит, остеопороз, глазные болезни, депрессия и некоторые формы деменции. В 2005 году в США доктор Джордж М. Черч объявил о запуске проекта *Personal Genome* («Персональный геном»), в рамках которого геном 100 тысяч добровольцев из Канады, США и Великобритании должен был подвергнуться секвенированию (данные предполагается хранить в течение долгого времени). Собранная коллекция генотипов, или полных последовательностей ДНК всех 46 хромосом, будет опубликована вместе с дополнительной информацией о медицинских записях и физических измерениях, данными МРТ и другими, что позволит исследователям изучить связь между генотипом, окружающей средой и так называемым фенотипом — физическими характеристиками и развитием волонтеров. Это даст возможность не только выявить генетические связи конкретных

параметров с определенными болезнями, но и узнать реакцию общества (в частности, страховщиков и работодателей) на подобные экстраполяции от генотипа к прогнозированию здоровья человека. Несмотря на то что проект потенциально может привести к дискриминации некоторых людей, он считается весьма успешным. Похоже, что подобные генетические и эпигенетические скрининговые программы, охватывающие большое количество людей, будут проведены еще во множестве других стран.

Со временем проекты по расшифровке личного генома могут стать основой для предсказательной медицины, позволяющей предвидеть серьезные заболевания и принимать активные меры для снижения риска их развития в будущем. Такие эксперименты могут быть полезны и для предупреждения развития ятрогенных заболеваний, возникающих как побочные эффекты лечения. Недавнее исследование нежелательных лекарственных реакций, проведенное с участием 5118 детей, получавших лечение (в том числе хирургическое) в британской больнице, показало, что у 17,7 % из них проявился хотя бы один побочный эффект. Авторы полагают, что фактический процент мог быть даже выше, так как они исключили из статистики возможные, но неподтвержденные случаи. Более 50 % побочных эффектов пришлось на опиаты и анестетики, а в 0,9 % случаев препараты нанесли непоправимый вред или привели к тому, что пациенту пришлось назначить более интенсивное лечение. Важно понимать, что многие из этих побочных эффектов (например, рвота после общего наркоза) не представляли опасности для жизни, но тем не менее были неприятными для детей и запоминались надолго, в связи с чем предпочтительнее было бы исключить их. Опасные и даже летальные побочные эффекты могут развиваться при длительном лечении как в больнице, так и дома под наблюдением врача. Некоторые из них станет возможным предсказать и соответственно предотвратить путем правильного подбора лекарств, когда в медицине начнут использоваться результаты исследований в области омик.

Геном может интересовать людей и по личным причинам. Все больше людей платят за секвенирование генома — кто-то из интереса к собственному генетическому прошлому, а кто-то для того, чтобы узнать о предрасположенности к заболеваниям. Например, женщина, которая из-за своей семейной истории волнуется, что может заболеть раком груди или яичника, может выяснить, является ли она носительницей определенных генов, повышающих риск заболевания, например BRCA1 или BRCA2. Это позволит ей вместе с лечащим врачом разработать план действий, чтобы снизить риски.

Все подобные исследования, а также разрабатываемые на их основе варианты лечения могут вызывать этические, моральные или религиозные вопросы. Мы живем в стремительно меняющемся мире, где сложные личностные и социальные проблемы рассматриваются под такими углами, о которых никогда бы даже не подумали наши родители и деды. В обществе растет потребность в генетическом консультировании, геномном прогнозировании и, возможно, в будущем — генной инженерии.

Даже сегодня некоторых продолжает волновать, что более глубокие познания в генетике и развитие технологий генетического манипулирования могут создать почву для евгеники. Ряд активистов заявляет, что предымплантационная генетическая диагностика и выбраковка генетически поврежденных эмбрионов представляют собой неприемлемую форму евгеники, даже несмотря на то, что большинство семей, оказавшихся в подобных тяжелых обстоятельствах, посчитают такой образ действий совершенно правильным. Уже сейчас коммерческая клиника в Калифорнии предлагает будущим родителям самим выбрать пол малыша. Что еще ждет нас в будущем? Сможем ли мы генетически манипулировать эмбрионами, чтобы изменять их внешний вид, фигуру, спортивные или умственные способности? Смогут ли родители или чиновники в будущем приказать ученым создать детей с заданными генетическими и эпигенетическими характеристиками?

* * *

Я начал писать эту книгу в надежде, что она даст читателю, далекому от науки, представление о том, как функционирует человеческий геном. Хочется верить, что я справился с этой задачей. То, что мы можем понять эволюцию, структурный состав и функционирование генома, кодирующего жизнь, имеет эпохальное значение не только для ученых, но и для всего человечества. Это важно потому, что не ученые, а все общество должно принимать решение о том, куда мы будем двигаться дальше. Естественный отбор, мощная сила природы, которая выбирает, какое генетическое нововведение останется в популяции и изменит ее генофонд, не стремится к совершенству. Как объяснял Дарвин, естественный отбор определяется лишь выживанием (или вымиранием) отдельных особей, в зависимости от которого они либо не оставляют потомства, либо вносят свой вклад в генофонд. Естественный отбор не имеет высокой цели в моральном, философском или религиозном смысле. Он не планирует и не

подстраивается под достижения человеческого разума и настойчивости. Но наша способность изменять геном по своему усмотрению меняет ситуацию. Генная инженерия, примененная к человеческому геному, обеспечивает такое продуманное планирование. Однако у нее есть и свои последствия. Возможность лечить и предотвращать серьезные заболевания, несомненно, принесет пользу обществу, но некоторые другие функции генной инженерии могут оказаться опасными в неумелых руках, поэтому моральные и этические факторы также важны. Думаю, не будет преувеличением, если я скажу, что сегодня превращается в научный факт то, что раньше считалось лишь фантастикой.

Генную инженерию начали применять к растениям и домашним животным еще в 1970-х годах. Изначально этот процесс сопровождался сопротивлением общества, причем часть протестов была основана скорее на эмоциях, чем на рациональных рассуждениях. Однако и ученые, и государственные чиновники верили в потенциальную пользу этой технологии, например в ее способность накормить голодающих в тех регионах планеты, которые страдают от неблагоприятного климата или экологических катастроф. Критики опасались, что модифицированные гены могут «утечь» с полей в окружающие экосистемы. Перемещение генов от одного вида к другому называется горизонтальным переносом генов. Мы с вами знаем несколько ярких примеров такого перехода эволюционных границ в природе, например генетический симбиоз, включая бактерии и вирусы, и гибридизацию.

В 1976 году Национальный институт здравоохранения США создал консультационную комиссию для анализа потенциальной опасности, исходящей от рекомбинантной ДНК. За этим последовал выпуск ряда «сложных, но не жестких» нормативов от Департамента сельского хозяйства США, Агентства по защите окружающей среды и Управления по контролю за продуктами и лекарствами. Это привело к созданию комитета под эгидой Управления науки и технологий, который занимается утверждением генетически модифицированных растений под постоянным наблюдением и контролем других регулирующих органов. В 2000 году был принят Картахенский протокол по биобезопасности — международное соглашение, регулирующее передачу, использование и обращение с ГМО. Участниками протокола, который де-факто представляет собой торговый договор, являются 157 стран. Генетически модифицированные растения обычно имеют встроенные изменения, препятствующие скрещиванию с растениями, не являющимися ГМО. Кроме того, в их геномах имеются своего рода «датчики слежения», которые позволят генетикам выявить

источник утечки модифицированных генов в окружающую среду, если она случится. В 2010 году исследование, проведенное американскими учеными, показало, что 83 % дикой канолы, произрастающей рядом с полем генетически модифицированных злаков, содержит модифицированные гены устойчивости к болезням. Несмотря на то что ученые, занятые в исследованиях ГМО и сельского хозяйства, не видят в таких «утечках» существенного риска для окружающей среды или человека, противников генной инженерии это не убеждает.

Принятое в ЕС в июне 2014 года постановление разрешает странам-участницам выращивать у себя генетически модифицированные растения по решению местных властей. Решение поддержали все члены ЕС, кроме Бельгии и Люксембурга. Страны, противящиеся введению ГМО, например Франция, будут иметь право запретить их. В то же время Англия может разрешить их использование, даже если другие части Великобритании, например Шотландия и Уэльс, будут против. Но пока еще слишком рано говорить, кто окажется прав.

Возможности генетической модификации человеческого генома, скорее всего, вызовут еще больше противоречий и дебатов.

Большинство врачей, вероятно, будут выступать за внесение изменений в геномы людей, которые подвержены риску развития серьезных и потенциально смертельных заболеваний, если такие изменения будут возможны, а процедура их внесения окажется безопасной. Разве можно не хотеть спасти множество молодых женщин от рака груди или яичников, а детей — от муковисцидоза, гемофилии или болезни Хантингтона? Но как только у нас появится технология, позволяющая изменять человеческий геном, насколько широким окажется ее применение? Мы начали свое путешествие, стремясь раскрыть тайны человеческого генома, но в конце пути нас ждет ящик Пандоры, открывать который придется ученым и обществу будущего.

Кстати говоря, что насчет природы? У нее как раз нет никаких предубеждений против изменения генома, поэтому ученые задаются вопросом: продолжается ли сегодня естественная эволюция человека?

* * *

Современная история человечества связана с существенными изменениями окружающей среды и стиля жизни. Со всех сторон на нас то и дело нападали смертельно опасные инфекционные заболевания, такие как

малярия, туберкулез, желтая лихорадка, пневмококковая пневмония, менингококковый менингит, коклюш, корь, полиомиелит и дифтерия. Многие из этих болезней возникали волнами из поколения в поколение. Не следует забывать и о повседневных болезнях, вызываемых стафилококками и стрептококками, например нарывах, ревматизме, скарлатине и абсцессах в костях и полости рта. Я успел повидать и вылечить пациентов, страдающих от многих из этих заболеваний. Восприимчивость к болезням — один из самых мощных внешних факторов, влияющих на адаптивные геномные изменения и, в частности, затрагивающих эволюцию комплекса тканевой совместимости и эпигенетических участков генома. Кроме того, постоянное присутствие резидентных ретровирусов и геномных интрогрессий, возникших в результате гибридизации наших предков с неандертальцами и денисовцами, продолжает действовать на уровне генофонда вида.

В 2006 году группа Войта из департамента генетики человека в Университете Чикаго разработала новый аналитический метод поиска снипов в геномных исследованиях, направленный на выявление последствий влияния современных эволюционных факторов. Изучив три масштабные географические популяции (жителей Восточной Азии, население Северной и Западной Европы и народность йоруба из Ибадана, Нигерия), Войт и его команда обнаружили множество указаний на недавние эволюционные изменения, в том числе гены, связанные с восприимчивостью к малярии, чувствительностью к лактозе и соли с учетом климата, а также с развитием головного мозга. Кроме того, они выявили несколько так называемых генетических бутылочных горлышек, которые все еще развивались и, судя по всему, были связаны с подверженностью определенным заболеваниям. Поэтому я даже на секунду не могу предположить, что мы когда-нибудь прекратим эволюционировать.

Эволюция — основа жизни. Сегодня человечеству угрожают новые вирусные враги — ВИЧ-инфекция, гепатиты A, B и C. Опасность несут и природные катаклизмы, в том числе вызванные самим человеком. Напомню, что наша эпигенетическая система развивается именно за счет реакций на окружающую среду. Эпигенетическую систему можно сравнить с очень чуткой и постоянно изменяющейся программой, которая управляет нашим генетическим аппаратом. Менее заметным фактором может быть существенное увеличение объема знаний и продление срока образования молодежи в сочетании с радикальными переменами в современном обществе, которые мы наблюдаем в последние два десятка лет: это и повсеместная компьютеризация, и появление социальных сетей, и

формирование «глобальной деревни». Все это оказывает огромное влияние на молодежь, которая находится на том жизненном этапе, когда физиология и эпигеном еще развиваются. Можно ли сомневаться, что такие огромные изменения участвуют в эволюции человека? Какова вероятность, что перемены в поведении и системе обучения, возникшие в результате ИТ-революции, повлияют на будущее развитие мозга?

Но есть и еще одно недавнее явление, самое невероятное изменение из всех: способность генетических инженеров в будущем создавать искусственные формы жизни.

* * *

Крейг Вентер, ученый и основатель компании *Celera Genomics*, представил в 2001 году первый коммерческий проект расшифровки человеческого генома. Во время работы над проектом его команда изобрела несколько важных инноваций и разработала концепцию EST и метод «выстрела из дробовика», применяемый при секвенировании. В своей увлекательной биографии Вентер заявляет, что наука всегда стремилась к тому, чтобы стать хозяйкой жизни: «В течение многих веков главной целью науки было, во-первых, понять жизнь на самом глубинном уровне, а во-вторых, научиться ее контролировать». Вентер мечтает о будущем, в котором ученые научатся создавать новые формы жизни и вносить изменения в человеческий геном для удовлетворения личных и социальных потребностей. И он уже сделал несколько первых шагов в этом направлении.

Крейга Вентера никак нельзя назвать скучным человеком. Он учился в школе в Солт-Лейк-Сити, но в детстве предпочитал урокам серфинг и греблю. Впоследствии Вентер списывал это на синдром дефицита внимания, с которым ему пришлось долго бороться. Несмотря на то что он не поддерживал войну во Вьетнаме, Вентер был призван на службу во флот и работал медбратом в полевом госпитале. Во Вьетнаме он попытался совершить самоубийство, заплыв далеко в океан, но более чем в миле от берега передумал и вернулся назад. Опираясь на свой военный опыт, он решил построить карьеру в медицине, но позже сменил ее на биомедицинские исследования. Будучи напористым и амбициозным по натуре, Вентер оказался не только проницательным ученым, но и прирожденным бизнесменом. В 2007 и 2008 годах журнал *Time* включал его в список 100 самых влиятельных людей в мире, а 2 года спустя он

оказался на 14-м месте в списке «50 самых влиятельных людей планеты» от *New Statesman*.

В 2002 году, через год после публикации расшифровки человеческого генома, Вентера выгнали из *Celera Genomics* из-за расхождений во взглядах с основным инвестором. В настоящее время он является президентом Института Дж. Крейга Вентера, который действует в двух областях. Первую сам Вентер называет синтетической биологией. В рамках этой дисциплины он и его коллеги хотят научиться создавать искусственные организмы, действующие на благо отдельных людей и всего общества. Над этой задачей Вентер начал работать вместе с компанией *Synthetic Genomics*, которую он основал еще в начале 2000-х. Он изучил минимальные геномные требования для одноклеточной жизни, а затем синтезировал основу генома мельчайшей из живущих на Земле бактерий, *Mycoplasma genitalium*, вызывающей инфекции мочевых путей у человека. По сути, он реконструировал минимальный геном в несколько этапов — сначала на компьютере, а затем в лаборатории. До этого крупнейшими из искусственно собранных подобным образом геномов были куда более короткие геномы вирусов (первым из них был геном вируса полиомиелита, созданный Экардом Уиммером и его коллегами). Геном *Mycoplasma* был длиннее в 20 раз. Преодолев множество препятствий, группа Вентера смогла заменить природный геном живой бактерии синтезированным эквивалентом и создать живую бактериальную клетку. Отчет об этом научном прорыве был опубликован в 2010 году. Теперь ученые могут специально создавать различные формы клеточной жизни по заказу.

Но загадка еще не разгадана до конца. Невероятная история изучения таинственного человеческого генома как всегда ставит перед нами множество новых вопросов.

Прав ли Вентер, говоря, что наука всегда стремилась не только к тому, чтобы понять жизнь на самом глубинном уровне, но и к контролю над ней? Над этим нужно как следует подумать. Я немного сомневаюсь в ответе, а вот Вентер, кажется, уверен в своей правоте. Но почему это так? Неужели из-за того, что люди слишком высокомерны? Или у нас есть какие-то причины пытаться управлять жизнью? Если Вентер прав, то мы уже сделали шаг вперед от простого размышления над этим вопросом. Гораздо проще изменить с помощью генетической инженерии половую клетку или внести поправки в геном оплодотворенного эмбриона, чем в развитого человека. Мы уже можем делать это с растениями и животными. В апреле 2015 года в ходе генетического эксперимента был впервые получен искусственный эмбрион человека. Я считаю это таким же огромным

прорывом, как и открытие гравитации Ньютоном, формулирование теории относительности Эйнштейном и экстраполяция эйнштейновских открытий для создания атомной бомбы. Как и эти эпохальные открытия, подобный прорыв может обернуться как добром, так и злом.

Список литературы

Brenner, S. *My Life in Science*. Philadelphia: Biomed Central, 2001.

Bronowski, J., *The Identity of Man*. New York: Prometheus Books, 2002.

Cavalli-Sforza, L. L. *Genes, Peoples and Languages*. London: Penguin Books, 2001.

Crick, F. What Mad Pursuit: A Personal View of Scientific Discovery. New York: Basic Books, 1988.

Darwin, C. *The Origin of Species*. London: John Murray, 1859.Penguin Classics reprint, 1985.

Darwin, C. *The Descent of Man*. London: John Murray, 1870.Prometheus Books edition, 1998.

Dawkins, R. *The Selfish Gene*. Oxford: Oxford University Press, originally 1976, 1989 edition.

Dubos, R. J. *The Professor, the Institute, and DNA*. New York: The Rockefeller University Press, 1976.

Duncan, D. E. Masterminds: Genius, DNA, and the Quest to Rewrite Life. London: Harper Perennial, 2006.

Friedberg, E. *Sydney Brenner: A Biography*. New York: Cold Spring Harbor Press, 2010.

Hartl, D. L. & Jones, E. W. *Genetics: Analysis of Genes and Genomes*. London: Jones and Bartlett, 2000.

Huxley, L. *Darwiniana: Essays by Thomas H. Huxley*. London: Macmillan and Co., 1893.

Huxley, J. M. *Evolution: The Modern Synthesis*. London: George Allen & Unwin Ltd, 1942.

Jablonka, E. & Lamb, J. M. *Epigenetic Inheritance and Evolution: The Lamarckian Dimension*. Oxford: Oxford University Press, paperback edition, 1999.

Judson, H. F. *The Eighth Day of Creation*. London: Penguin Books, 1995.

Luria, S. E. *Life: The Unfinished Experiment*. London: Souvenir Press, 1973.

Maddox, B. *Rosalind Franklin: The Dark Lady of DNA*. London: HarperCollins, paperback edition, 2003.

Margulis, L. *Origin of Eukaryotic Cells*. New Haven: Yale University Press, 1970.

Olby, R. The Path to the Double Helix: The Discovery of DNA. New York:

Dover Publications, 1994.

Pääbo, S. Neanderthal Man: In Search of Lost Genomes. New York: Basic Books, 2014.

Pauling, L., *In His Own Words*. New York: Touchstone, 1995.

Ridley, M. *Francis Crick: Discoverer of the Genetic Code*. London: Harper Perennial, 2006.

Roberts, A. The Incredible Human Journey: The Story of How We Colonised the Planet. London: Bloomsbury, 2010.

Ryan, F. *Tuberculosis: The Greatest Story Never Told*. Bromsgrove: Swift Publishers, 1992. In the US, Ryan, F. *The Forgotten Plague*. New York: Little, Brown, 1993.

Ryan, F. *Darwin's Blind Spot*. New York: Houghton Mifflin, 2002.

Ryan, F. *Virolution*. London: Collins, 2009.

Ryan, F. Metamorphosis: Unmasking the Mystery of How Life Transforms. Oxford: Oneworld, 2011. In the US, Ryan, F. The Mystery of Metamorphosis: A Scientific Detective Story. White River Junction, Vermont: Chelsea Green, 2011.

Sayre, A. *Rosalind Franklin and DNA*. New York: Norton, paperback reissue, 2000.

Schrödinger, E. *What Is Life?* Cambridge: Cambridge University Press, paperback edition, 1962.

Shreeve, J. *The GenomeWar.* New York: Ballantine Books, paperback edition, 2005.

Smith, J. M. Szathmáry, E. The Origins of Life: From the Birth of Life to the Origins of Language. Oxford: Oxford University Press, 1999.

Stringer, C. & Gamble, C. *In Search of the Neanderthals*. London: Thames and Hudson, first paperback edition, 1994.

Venter, J. C. *Life at the Speed of Light*. London: Little, Brown, 2013.

Watson, J. D. *The Double Helix*. London: Weidenfield and Nicolson, 1968.

Wilkins, M. *The Third Man of the Double Helix*. Oxford: Oxford University Press, 2003.

Благодарности

Я изучаю человеческий геном более двух десятилетий, и в этой работе мне помогали многие коллеги, а также еще более многочисленные слушатели моих лекций, посвященных разнообразным аспектам этой захватывающей темы. В особенности тронут добротой и великодушием Эрика Ларссона и его коллег из Уппсальского университета. Благодарю за помощь Катерину Дуку из Оксфордского центра радиоуглеродной ускорительной масс-спектрометрии (ORAU) — те, кто прочел книгу, меня поймут. Разумеется, хочу поблагодарить моего издателя Майлса Арчибальда из Harper Collins за многочисленные отзывы и консультации, позволившие как следует доработать тематику книги. Также большое спасибо за помощь и дельные советы моему литературному агенту, а также редактору, безотказной Джулии Коппиц. Искренне и от всей души благодарю вас всех за ваш энтузиазм и мотивацию.